

JP05213957

Publication Title:

No title available

Abstract:

Abstract not available for JP05213957 Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-213957

(43) 公開日 平成5年(1993)8月24日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/10		7019-4C		
A 6 1 K 31/415	A A Y	7252-4C		
C 0 7 D 207/12		7019-4C		
207/16		7019-4C		
207/24		7019-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全 40 頁)

(21) 出願番号	特願平4-56058	(71) 出願人	000003665 株式会社ツムラ 東京都中央区日本橋3丁目4番10号
(22) 出願日	平成4年(1992)2月7日	(72) 発明者	澤西啓之 石川県金沢市田上2丁目101-2
		(72) 発明者	宮本謙一 石川県金沢市泉本町4-144
		(72) 発明者	田中憲一 石川県金沢市材木町22-3
		(72) 発明者	鈴木宏一 石川県金沢市法島町18-25 ハウスN-102号

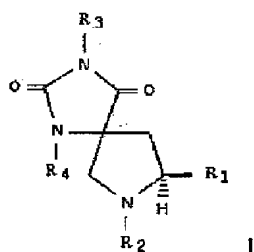
(54) 【発明の名称】 新規なスピロピロリジンイミダゾリン誘導体および新規なアミノピロリジンカルボン酸誘導体並びに該化合物を有効成分とする鎮けい剤

(57) 【要約】 (修正有)

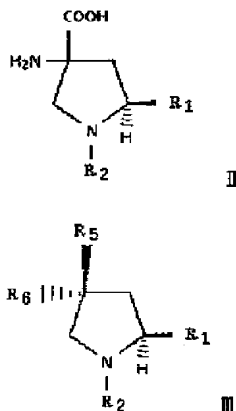
【目的】 鎮けい作用等を有し、医薬品として有用なピロリジン誘導体を提供する。

【構成】 ①式Iで表されるスピロピロリジンイミダゾリン誘導体およびその薬理学的に許容できる塩；②式IIで*

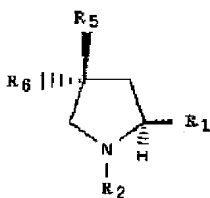
*表されるアミノピロリジンカルボン酸誘導体およびその薬理学的に許容できる塩；③式Iの化合物または式IIの化合物（あるいはそれらの薬理学的に許容できる塩）を有効成分とする鎮けい剤；④式I及び式IIの化合物の合成中間体として有用な式IIIで表される化合物。



I



II



III

〔式中、R₁ はC₁～6-アルキル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基等を；R₂ は水素原子、C₁～6-アルキル基、アリル基、カルバモイルアルキル

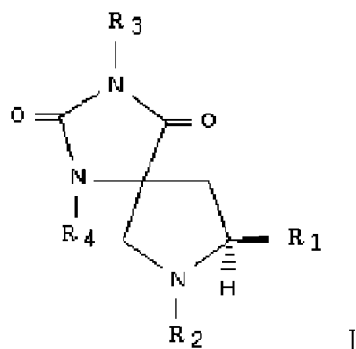
基等を；R₃ およびR₄ は水素原子、C₁～6-アルキル基等を；R₅ は水素原子を；R₆ は水酸基を示すか、あるいはR₅ とR₆ は一緒になって酸素原子を示す〕

1

2

【特許請求の範囲】

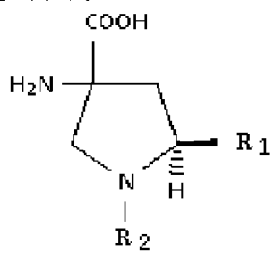
【請求項1】 下記式 I



I

(式中、R₁は炭素数1～6のアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基またはカルボキシル基を示し、R₂は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、アリル基、フェニルアルキル基、カルバモイルアルキル基またはジフェニルアルキル基を示し、R₃およびR₄は同じにまたは異なって水素原子、炭素数1～6のアルキル基またはエステル基を示す。) で表されるスピロピロリジンイミダゾリン誘導体およびその薬理的に許容できる塩。

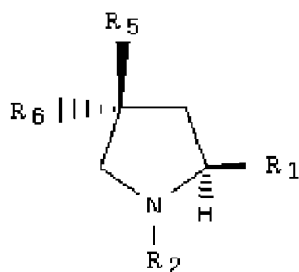
【請求項2】 下記式 II



II

(式中、R₁は炭素数1～6のアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基またはカルボキシル基を示し、R₂は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、アリル基、フェニルアルキル基、カルバモイルアルキル基またはジフェニルアルキル基を示す。) で表されるアミノピロリジンカルボン酸誘導体およびその薬理的に許容できる塩。

【請求項3】 下記式 III



III

(式中、R₁は炭素数1～6のアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基またはカルボキシル基を示し、R₂は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、アリル基、フェニルアルキル基、カルバモイルアルキル基またはジフェニルアルキ

ル基を示し、R₅は水素原子を示し、R₆は水酸基を示すか、あるいはR₅およびR₆は一緒になって酸素原子を示す。ただし、表1で示される化合物を除く。) で表される化合物。

表1

R ₁	R ₂
メトキシカルボニル基	ベンジル基
エトキシカルボニル基	ベンジル基

10

【請求項4】 請求項1記載のスピロピロリジンイミダゾリン誘導体およびその薬理的に許容できる塩または請求項2記載のアミノピロリジンカルボン酸誘導体およびその薬理的に許容できる塩を有効成分とする鎮けい剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規なスピロピロリジンイミダゾリン誘導体、新規なアミノピロリジンカルボン酸誘導体並びに該化合物を有効成分とする鎮けい剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術および課題】 コリン作動神経節後繊維の支配下にある臓器、組織の受容体に対し抑制的に働く薬物を鎮けい薬と呼ぶ。その代表的な薬物はスコポラミンであり、胃・十二指腸潰瘍、食道けいれん、胃炎等の様々な疾患において生じる平滑筋の痙攣を抑制する目的で用いられる。しかし、従来に用いられる鎮けい剤は、多くの副作用を引き起こすことが知られており、副作用の少ない鎮けい剤を開発の望まれていた。

【0003】 一方、近年はグルタミン酸が興奮性神経伝達物質として作用することが明らかとなり、さらに、記憶、学習などの脳、神経機能の形成にも関与していることが示唆され注目を集めている。〔(J. Med. Chem., 31, 2057 (1988))〕

【0004】 分子内にグルタミン酸構造を含む植物成分由来のアミノ酸類は、カイニン酸を初めとして数多く知られ、これらの中にも新しい神経生理作用を有することが次第に明らかとなり、その類縁体をも含めて医薬品の有用な合成素子として合成研究の標的とされている。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者等は、副作用の少ない鎮けい剤を開発すべく、ピロリジン環の3位にアミノカルボン酸基、5位に種々の置換基を有する新規なコンホメーション固定型光学活性アミノ酸を合成し、該化合物の薬理作用について検討を行った。

【0006】 その結果、新規なスピロピロリジンイミダゾリン誘導体および新規なアミノピロリジンカルボン酸誘導体に平滑筋のカルバコールによる収縮を抑制する作

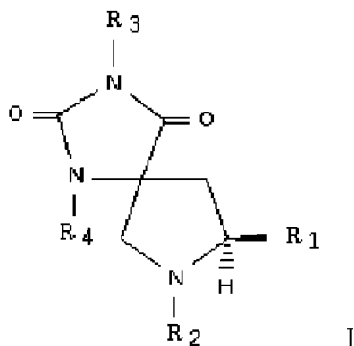
50

3

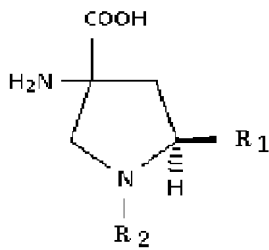
用を有することを見だし、さらに該誘導体は、副作用が少なく、安全性の高い薬物であることを確認し、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち本発明は、下記に示すごとくである。

【0008】下記式 I



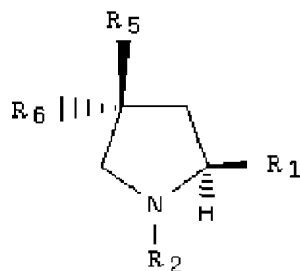
(式中、R₁は炭素数1～6のアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基またはカルボキシル基を示し、R₂は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、アリル基、フェニルアルキル基、カルバモイルアルキル基またはジフェニルアルキル基を示し、R₃およびR₄は同じにまたは異なって水素原子、炭素数1～6のアルキル基またはエステル基を示す。) で表されるスピロピロリジンイミダゾリン誘導体およびその薬理的に許容できる塩、下記式 I I (式中、R₁は炭素数1～6のアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシ



カルボニル基、ヒドロキシアルキル基またはカルボキシル基を示し、R₂は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、アリル基、フェニルアルキル基、カルバモイルアルキル基またはジフェニルアルキル基を示す。) で表されるアミノピロリジンカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容できる塩 (以下、式 I および式 I I で表される化合物をまとめて本発明の化合物という。) 並びに本発明の化合物を有効成分とする鎮けい剤である。

【0009】また、下記式 I I I

4



III

(式中、R₁は炭素数1～6のアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基またはカルボキシル基を示し、R₂は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、アリル基、フェニルアルキル基、カルバモイルアルキル基またはジフェニルアルキル基を示し、R₅は水素原子を示し、R₆は水酸基を示すか、あるいはR₅およびR₆は一緒になって酸素原子を示す。ただし、表1で示される化合物を除く。) で表される化合物は、本発明の化合物の合成中間体として有用である。

【0010】表1

R ₁	R ₂
メトキシカルボニル基	ベンジル基
エトキシカルボニル基	ベンジル基

【0011】本発明の化合物は、例えば次のような方法により得ることができる。

【0012】L-ヒドロキシプロリンの2位の絶対配置を保持しつつ、1位の水素原子および/またはカルボン酸基を種々の官能基に変換後、水酸基をケトン体とし、このケトン体からアミノカルボン酸基のヒダントイン環を形成する。即ち、得られたスピロヒダントイン体のジアステレオマーの混合物を分離の後、そのままあるいは2'位および/または3'位の水素原子を種々の官能基に変換後、各々を加水分解することにより、本発明の化合物を得ることができる。

【0013】本発明の化合物を得るための反応は上記の方法に従って、常法を適宜選択することができる。

【0014】例えばケトン体からアミノカルボン酸基のヒダントイン環を形成する反応においては、シアン化カリウムおよび炭酸アンモニウムを用いて、溶媒中で反応させること (ピッヒャーベルグ反応) が挙げられる。使用しうる溶媒としては、反応を阻害しなければいかなるものを用いてもよいが、具体的に例示するならば、水を含むメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール等が挙げられ、反応温度としては、40～100℃の範囲で行えばよい。

【0015】スピロヒダントイン体の2'位および/ま

5

たは3'位の水素原子を種々の官能基に変換する反応においては、ハロゲン化アルキルまたは下記式IV

$$X-(CH_2)_n-COOR_5$$

(ただし、式中Xはハロゲンを、 R_5 は炭素数1~6のアルキル基を、nは1~3の整数を示す。)で表されるハロゲン化合物を溶媒中で脱ハロゲン化剤とともに用い、必要であれば塩基の存在下、反応させることが挙げられる。使用しうる溶媒としては、反応を阻害しなければいかなるものを用いてもよいが、具体的に例示するならば、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

【0016】本発明の化合物は、さらに必要に応じて適当な溶媒から再結晶することにより精製することもできる。使用しうる溶媒としては、水、メタノール、エタノール、アセトン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、クロロホルム、エーテル、石油エーテル、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の単独またはそれ以上の混合溶媒を使用することができる。

【0017】なお、本発明の化合物は、所望に応じて、常法に従い薬理的に許容できる塩に変換することも、または生成した塩から塩基あるいは酸を遊離させることもできるが、本発明においてはどちらも含まれることは言うまでもない。

【0018】薬理的に許容できる塩としては、酸付加塩またはアルカリ付加塩が挙げられる。

【0019】具体例を示すならば、酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸または酢酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸等の有機酸が挙げられ、アルカリ付加塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム等の金属塩、アンモニウム塩、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン、ピペリジン、ピペラジン等が挙げられる。

【0020】次に、具体的な製造方法例を挙げて説明する。

【0021】(1) L-ヒドロキシプロリンをエステル化($SOCl_2$, $R-OH$)、窒素の保護化($BnCl$, TEA) (化合物①)の後、スワン酸化($DMSO$, $(COCl)_2$)を行いケトン体(化合物②)とする。また、窒素の保護としては、ベンジル基が好ましい。次に、化合物②をビッヒャーベルグ反応(KCN , $(NH_4)_2CO_3$, 60% aq. $MeOH$, 60°C)に付し、得られるスピロヒダントイン体のジアステレオマーの混合物を分離し(化合物③)、さらに脱ベンジル($Ph-C/H_2$)を行う。なお、分離には、必要であれば反応終了後、カラムクロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィーに1回または数回付すこと

6

により精製してもよく、また溶出溶媒としては、水、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、クロロホルム、ベンゼン、エーテル、石油エーテル、n-ヘキサン等の単独または混合溶媒を使用することができる。

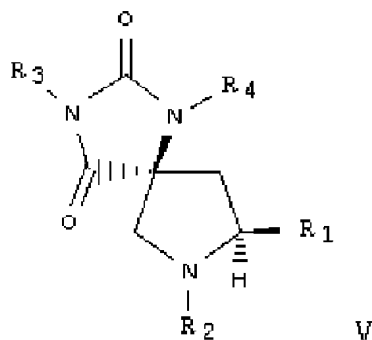
【0022】(2) 化合物①を還元($LiAlH_4$, THF)後、1級水酸基を選択的にシリル基で保護し($TBDMSCl$, 4-DMAP, TEA)、スワン酸化を行いケトン体(化合物④)とする。次に化合物④をビッヒャーベルグ反応に付し、得られるスピロヒダントイン体のジアステレオマーの混合物を分離する(化合物⑤)。得られた化合物⑤を脱シリル化の後、酸加水分解および脱ベンジルを行う。

【0023】(3) L-ヒドロキシプロリンをエステル化、窒素の保護化($BocSR$ or $CbzCl$)の後、水酸基をシリル基で保護($TBDMSCl$, Im)し、還元($LiBH_4$)する(化合物⑥)。次に、化合物⑥をメシル化($MsCl$, TEA)、還元($Super-Hydride$)して得られるメチル体を、一挙にN,O-両脱保護化($pTsOH$, $MeOH$)の後、ベンジル体とし、スワン酸化を行いケトン体とする。さらに、ビッヒャーベルグ反応に付し、得られるスピロヒダントイン体のジアステレオマーの混合物を分離する(化合物⑦)。得られた化合物⑦を接触還元の後、酸加水分解および脱ベンジルを行う。

【0024】本発明において、炭素数1~6のアルキル基とは、例えばn-プロピル、i-プロピル等の異性体を含む。

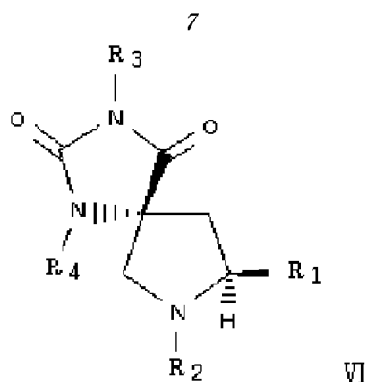
【0025】なお、本発明の化合物は、不斉炭素を構造中に有することから、下記式Vおよび式VIに例示したごとく光学的な異性体が存在する。本発明においては、後記した実施例で詳述するように、その異性体のすべてを包含するものである。

【0026】



(R_1 , R_2 , R_3 および R_4 は前述と同様)

【0027】



(R₁、R₂、R₃およびR₄は前述と同様)

【0028】次に実験例を挙げて本発明の化合物の有用性について、さらに詳細に説明する。

【0029】実験例1

モルモット回腸に1.0gの負荷をかけてオルガンパスにつるし、張力変化をFDピックアップを介して等尺性に記録し、実施例で得た化合物単独の作用および実施例で得た化合物を前投与後のカルパコールによる収縮を記録し、抑制率(%)として結果を表1に示した。

【0030】表2 カルパコールによる収縮の抑制率

化合物番号	抑制率(%)	化合物番号	抑制率(%)
3	75	68	100
15	43	74	64
16	20	75	55
23	43	91	100
24	30	92	38
35	33	93	43
44	70	94	46
45	45	96	100
67	65	—	—

【0031】急性毒性実験は、実施例で得た化合物1.0g/kgをそれぞれ5匹のマウスに経口投与し、7日間後にマウスの生存数を調べた。その結果、本発明の化合物について死亡例は認められなかった。

【0032】以上の結果より本発明の化合物は、鎮けい剤として有用であり、毒性が低く安全性の高いものであることが確認された。

【0033】次に、本発明の化合物の投与量および製剤化について説明する。

【0034】本発明の化合物はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じて適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

【0035】経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通

常成人で本発明の化合物の重量として、10mg～1gを、1日数回に分けての服用が適当と思われる。

【0036】本発明において錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニツト、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

【0037】この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。それぞれの具体例は以下に示すごとくである。

【0038】〔結合剤〕デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

【0039】〔崩壊剤〕デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

【0040】〔界面活性剤〕ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80。

【0041】〔滑沢剤〕タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

【0042】〔流動性促進剤〕軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

【0043】また本発明の化合物は、懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

【0044】非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で本発明の化合物の重量として1日0.1mg～100mgまでの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当と思われる。

【0045】この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。さらに、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えても良い。

【0046】その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

【0047】次に実施例を示して、本発明についてさらに詳細に説明するが、本発明はこれによりなんら制限されるものではない。

【0048】実施例1

①文献記載 (Synthesis, 1988, 40) と同様の操作により、(2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン塩酸塩を求めた。つまり、L-ヒドロキシプロリン18.0g、メタノール150mlの混合物に塩化チオニル10mlを滴下し、110°Cにて10時間加熱還流した。冷却後、析出した結晶を吸引◆取し、エーテルで洗浄することにより、(2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン22.5gを得た。

【0049】次に、得られた(2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン5.0g、ヨウ化エチル8.7g、トリエチルアミン5.6gおよび塩化メチレン60mlの混合物を60°Cにて7時間20 攪拌した。反応液を冷却後、1N水酸化ナトリウム溶液10MLを加え30分間攪拌後、塩化メチレン層を分取した。塩化メチレン層を水洗、乾燥後に溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル:n-ヘキサン(2:1)] にて精製することにより、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S, 4R) - 1-エチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン(化合物1)2.0gを得た。

【0050】化合物1

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , 30 lq) : 3400, 1740

マスマスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 173 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 1.10 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.00~3.01 (6H, m), 3.46 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 4.30~4.69 (1H, m)

【0051】②塩化オキザリル4.2gの塩化メチレン溶液60mlにジメチルスルホキシド5.1gの塩化メチレン溶液30mlを-60°Cで滴下し、10分間攪拌した。次に実施例1の①で得られた(2S, 4R) - 1-エチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン(化合物1)5.2gの塩化メチレン溶液60mlを滴下し、-60°Cにて20分間攪拌した。反応液にトリエチルアミン15.2gを加え攪拌後、室温にもどし水を加え塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥後に溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー [酢酸エチル:n-ヘキサン(2:1)] にて精製することにより、下記の理化学的性質を有する 50

淡黄色液体の(2S) - 1-エチル-4-オキソ-2-メトキシカルボニルピロリジン(化合物2)4.3gを得た。

【0052】化合物2

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , lq) : 1768, 1740

マスマスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 171 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 1.15 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.16~3.00 (6H, m), 3.26 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 3.74 (3H, s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 13.11 (q), 41.61 (t), 47.78 (t), 51.89 (q), 58.76 (t), 62.54 (d), 172.43 (s)

【0053】③実施例1の②で得られた(2S) - 1-エチル-4-オキソ-2-メトキシカルボニルピロリジン(化合物2)2.0g、シアン化カリウム1.52g、炭酸アンモニウム1.05gおよび60%水性メタノールの混合物を55~60°Cにて24時間攪拌した。メタノールを留去後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。さらに、酢酸エチル層を水洗、乾燥後に溶媒を留去し、残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム:メタノール(50:1~10:1)] にて精製した。得られた溶出液の初めの部分より無色結晶1.50gおよび溶出液の後の部分より無色結晶0.39gを得た。それぞれを酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶することにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S) - 1-エチル-5-メトキシカルボニルスピロ [ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン] - 2', 4'-ジオン(化合物3)および(3S, 5S) - 1-エチル-5-メトキシカルボニルスピロ [ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン] - 2', 4'-ジオン(化合物4)を得た。

【0054】化合物3

融点: 140~141°C

比旋光度 ($c=1.4$, MeOH) : $[\alpha]_D = -56.1^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , CHCl_3) : 3450, 3240, 1782, 1732

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 1.10 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.15 (1H, dd, $J=13.7, 5.2\text{Hz}$), 2.55 (2H, d-q, $J=13.6, 7.0\text{Hz}$), 2.72 (1H, dd, $J=13.7, 8.9\text{Hz}$), 2.82 (2H, d-q, $J=13.6, 7.3\text{Hz}$), 2.99 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 3.18 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 3.50 (1H, dd, $J=8.9, 5.2\text{Hz}$), 3.75 (3H,

s), 6.97 (1H, br s), 9.45 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3): 12.80 (q), 40.18 (t), 48.08 (t), 52.24 (q), 61.75 (t), 64.71 (d), 66.79 (s), 156.61 (s), 173.26 (s), 176.35 (s)

マススペクトル (EI-MS) m/z (%): 241 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$

計算値; C: 49.78, H: 6.27, N: 17.42

実測値; C: 49.66, H: 6.30, N: 17.55

【0055】化合物4

融点: 155~156°C

比旋光度 ($c=0.42$, MeOH): $[\alpha]_D=-31.9^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{max} cm^{-1} , CHCl_3): 3460, 3250, 1782, 1734

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3): 1.09 (3H, t, $J=7.33\text{ Hz}$), 2.40 (1H, dd, $J=13.73, 7.63\text{ Hz}$), 2.62 (1H, dd, $J=13.73, 7.2\text{ Hz}$), 2.62~2.67 (1H, m), 2.82 (1H, d, $J=10.4\text{ Hz}$), 2.80~2.88 (1H, m), 3.59 (1H, d, $J=10.4\text{ Hz}$), 3.72 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.74 (3H, s), 7.48 (1H, br s), 9.89 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3): 13.18, 40.71 (t), 46.57 (t), 51.99 (q), 61.11 (t), 63.68 (d), 67.02 (s), 157.50 (s), 172.63 (s), 176.25 (s)

マススペクトル (EI-MS) m/z (%): 241 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$

計算値; C: 49.78, H: 6.27, N: 17.42

実測値; C: 49.63, H: 6.02, N: 17.29

【0056】実施例2

①実施例1の①で得られた(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン塩酸塩7.0g、臭化n-プロピル10.0gを用いる以外は実施例1の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する無色液体の(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-1-プロピルピロリジン(化合物

5) 3.8gを得た。

【0057】化合物5

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{max} cm^{-1} , l i q): 3400, 1750

マススペクトル (EI-MS) m/z (%): 187 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3): 0.76 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.19~1.76 (2H, m), 2.00~2.83 (6H, m), 3.23~3.63 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.30~4.69 (1H, m)

【0058】②実施例2の①で得られた(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-1-プロピルピロリジン(化合物5)を用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S)-4-オキソ-2-メトキシカルボニル-1-プロピルピロリジン(化合物6) 3.3gを得た。

【0059】化合物6

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{max} cm^{-1} , l i q): 1764, 1740

マススペクトル (EI-MS) m/z (%): 185 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3): 0.92 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.30~1.92 (2H, m), 2.13~2.96 (6H, m), 3.27 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 3.74 (3H, s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3): 11.70 (q), 21.28 (t), 41.58 (t), 51.87 (q), 55.67 (t), 59.01 (t), 62.86 (d), 172.54 (s)

【0060】③実施例2の②で得られた(2S)-4-オキソ-2-メトキシカルボニル-1-プロピルピロリジン(化合物6) 2.00gを用いる以外は実施例1の③と同様の操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-1-プロピル-5-メトキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物7) 1.45gおよび(3S, 5S)-5-メトキシカルボニル-1-プロピルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物8) 0.20gを得た。

【0061】化合物7

比旋光度 ($c=1.0$, MeOH): $[\alpha]_D=-40.2^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{max} cm^{-1} , CHCl_3): 3450, 3250, 1784, 1736

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in C

DCI₃) : 0.89 (3H, t, J=7.33 Hz), 1.45~1.55 (2H, m), 2.14 (1H, dd, J=13.6, 4.8 Hz), 2.41~2.47 (1H, m), 2.63~2.70 (1H, m), 2.70 (1H, dd, J=13.2, 8.8 Hz), 2.95 (1H, d, J=9.9 Hz), 3.17 (1H, d, J=9.9 Hz), 3.47 (1H, dd, J=9.2, 5.1 Hz), 3.75 (3H, s), 7.11 (1H, br s), 9.62 (1H, br s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 11.7 (q), 21.19 (t), 40.05 (t), 52.24 (q), 56.09 (t), 62.12 (t), 65.05 (d), 66.96 (s), 156.69 (s), 173.48 (s), 176.32 (s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 255 (M⁺)

高分解能マスペクトル (HR-MS) m/z : C₁₁H₁₇N₃O₄

計算値 ; 255.1219

実測値 ; 255.1225

【0062】化合物8

比旋光度 (c=1.06, MeOH) : [α]_D = -30.1°

赤外線吸収スペクトル (IR, ν max cm⁻¹, CHCl₃) : 3450, 3250, 1784, 1736

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 0.89 (3H, t, J=7.33 Hz), 1.43~1.52 (2H, m), 2.38 (1H, dd, J=13.6, 7.7 Hz), 2.50~2.56 (1H, m), 2.59 (1H, dd, J=13.6, 7.0 Hz), 2.67~2.74 (1H, m), 2.81 (1H, d, J=10.3 Hz), 3.56 (1H, d, J=10.3 Hz), 3.73 (1H, t, J=7.3 Hz), 3.74 (3H, s), 7.29 (1H, br s), 9.72 (1H, br s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 11.76 (q), 21.45 (t), 40.68 (t), 51.96 (q), 54.35 (t), 61.42 (t), 63.91 (d), 67.21 (s), 157.41 (s), 172.78 (s), 176.24 (s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 255 (M⁺)

高分解能マスペクトル (HR-MS) m/z : C₁₁H₁₇N₃O₃

計算値 ; 255.1219

実測値 ; 255.1210

【0063】実施例3

①実施例1の①で得られた (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン塩酸塩 9.9 g、臭化n-ブチル 15.6 gを用いる以外は実施例1の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する無色液体の (2S, 4R)-1-ブチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン (化合物9) 7.0 gを得た。

【0064】化合物9

10 赤外線吸収スペクトル (IR, ν max cm⁻¹, liq) : 3400, 1742

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 201 (M⁺)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 0.89 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.16~1.66 (4H, m), 1.96~3.09 (6H, m), 3.26~3.59 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.30~4.66 (1H, m)

20 【0065】②実施例3の①で得られた (2S, 4R)-1-ブチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン (化合物9) 6.0 gを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の (2S)-1-ブチル-4-オキソ-2-メトキシカルボニルピロリジン (化合物10) 4.9 gを得た。

【0066】化合物10

赤外線吸収スペクトル (IR, ν max cm⁻¹, liq) : 1764, 1740

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 199 (M⁺)

30 プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 0.92 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.16~1.69 (5H, m), 2.46~2.89 (5H, m), 3.26 (1H, d, J=8.0 Hz), 3.74 (3H, s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 13.88 (q), 20.35 (t), 30.09 (t), 41.54 (t), 51.80 (q), 53.40 (t), 59.01 (t), 62.82 (d), 172.50 (s)

50 【0067】③実施例3の②で得られた (2S)-1-ブチル-4-オキソ-2-メトキシカルボニルピロリジン (化合物10) 1.50 gを用いる以外は実施例1の③と同様の操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する (3R, 5S)-1-ブチル-5-メトキシカルボニルスピロ [ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン (化合物11) 0.94 gおよび (3S, 5S)-1-ブチル-5-メトキシカルボニルスピロ [ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン (化合物12) 0.20 gを得

た。

【0068】化合物11

比旋光度 ($c=1.02$, MeOH) : $[\alpha]_D=-54.9^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , CHCl₃) : 3450, 3250, 1784, 1730

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 0.90 (3H, t, $J=7.33\text{ Hz}$), 1.29~1.46 (4H, m), 2.13 (1H, dd, $J=13.9, 4.8\text{ Hz}$), 2.44~2.51 (1H, m), 2.71 (1H, dd, $J=13.6, 9.2\text{ Hz}$), 2.67~2.73 (1H, m), 2.97 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 3.16 (1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$), 3.48 (1H, dd, $J=9.2, 4.8\text{ Hz}$), 3.75 (s), 6.95 (br s), 9.34 (br s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 13.85 (q), 20.39 (t), 30.04 (t), 40.06 (t), 52.28 (q), 53.87 (t), 62.21 (t), 64.96 (d), 67.07 (s), 156.51 (s), 173.61 (s), 176.11 (s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 269 (M⁺)

高分解能マスペクトル (HR-MS) m/z : C₁₂H₁₉N₃O₄

計算値 ; 269.1375

実測値 ; 269.1358

【0069】化合物12

比旋光度 ($c=1.86$, MeOH) : $[\alpha]_D=-21.5^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , CHCl₃) : 3450, 3240, 1782, 1734

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 0.90 (3H, t, $J=7.33\text{ Hz}$), 1.27~1.50 (4H, m), 2.37 (1H, dd, $J=13.9, 7.7\text{ Hz}$), 2.53~2.62 (1H, m), 2.60 (1H, dd, $J=13.9, 7.3\text{ Hz}$), 2.71~2.78 (1H, m), 2.81 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 3.57 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 3.72 (1H, t, $J=7.33\text{ Hz}$), 3.74 (s), 7.30 (1H, br s), 9.79 (1H, br s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 13.90 (q), 20.40 (t), 30.30 (t), 40.68 (t), 51.90 (q), 52.06 (t), 61.42 (t), 63.81 (d), 67.20 (s), 157.32 (s), 172.69 (s), 176.09 (s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 269

(M⁺)

高分解能マスペクトル (HR-MS) m/z : C₁₂H₁₉N₃O₄

計算値 ; 269.1375

実測値 ; 269.1382

【0070】実施例4

①実施例1の①で得られた (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン塩酸塩 8.3 g、臭化n-ヘキシル 15.8 gを用いる以外は実施例1の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の (2S, 4R)-1-ヘキシル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン (化合物13) 6.1 gを得た。

【0071】化合物13

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , liq) : 3400, 1740

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 229 (M⁺)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 0.87 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.10~1.63 (8H, m), 1.96~2.69 (6H, m), 3.29~3.59 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.30~4.66 (1H, m)

【0072】②実施例4の①で得られた (2S, 4R)-1-ヘキシル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン (化合物13) 5.0 gを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の (2S)-4-オキソ-1-ヘキシル-2-メトキシカルボニルピロリジン (化合物14) 4.1 gを得た。

【0073】化合物13

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , liq) : 1770, 1743

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 227 (M⁺)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 0.89 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.03~1.73 (8H, m), 2.16~2.89 (6H, m), 3.27 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 3.73 (3H, s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 14.04 (q), 22.58 (t), 26.88 (t), 27.96 (t), 31.63 (t), 41.60 (t), 51.87 (q), 53.83 (t), 59.07 (t), 62.88 (d), 172.53 (s)

【0074】③実施例4の②で得られた (2S)-4-オキソ-1-ヘキシル-2-メトキシカルボニルピロリジン (化合物14) 1.50 gを用いる以外は実施例1の③と同様の操作を行うことにより、下記の理化学的性質

17

質を有する(3R, 5S)-1-ヘキシル-5-メトキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物15) 1.10gおよび(3S, 5S)-1-ヘキシル-5-メトキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物16) 0.20gを得た。

【0075】化合物15

比旋光度($c=1.26$, MeOH): $[\alpha]_D=-31.7^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , CHCl₃): 3450, 3250, 1784, 1732
 プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 0.88 (3H, t, $J=6.96$ Hz), 1.27~1.47 (8H, m), 2.11 (1H, dd, $J=13.6, 4.4$ Hz), 2.45~2.52 (1H, m), 2.65~2.72 (1H, m), 2.71 (1H, dd, $J=13.6, 9.2$ Hz), 2.99 (1H, d, $J=9.9$ Hz), 3.14 (1H, d, $J=9.9$ Hz), 3.49 (1H, d, $J=9.53, 4.40$ Hz), 3.75 (s), 6.79 (1H, br s), 9.03 (1H, br s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 14.03 (q), 22.55 (t), 26.91 (t), 27.91 (t), 31.58 (t), 40.06 (t), 52.29 (q), 54.21 (t), 62.23 (t), 64.96 (d), 67.11 (s), 156.45 (s), 173.61 (s), 176.08 (s)

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 297 (M⁺)

高分解能マスペクトル(HR-MS) m/z : C₁₄H₂₃N₃O₄

計算値; 297.1688

実測値; 297.1669

【0076】化合物16

比旋光度($c=2.44$, MeOH): $[\alpha]_D=-13.1^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , CHCl₃): 3460, 3250, 1782, 1732
 プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 0.88 (3H, t, $J=6.96$ Hz), 1.28~1.50 (8H, m), 2.36 (1H, dd, $J=13.9, 8.1$ Hz), 2.56~2.59 (1H, m), 2.61 (1H, dd, $J=13.9, 7.4$ Hz), 2.60~2.80 (1H, m), 2.81 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 3.54 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 3.73 (1H, t, $J=7.33$ Hz), 3.74 (3H, s), 50

18

6.88 (1H, br s), 9.03 (1H, br s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 14.04 (q), 22.56 (t), 26.96 (t), 28.24 (t), 31.61 (t), 40.71 (t), 51.89 (q), 52.09 (t), 61.39 (t), 63.50 (d), 67.31 (s), 157.00 (s), 172.62 (s), 175.54 (s)

10 マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 297 (M⁺)

高分解能マスペクトル(HR-MS) m/z : C₁₄H₂₃N₃O₄

計算値; 297.1688

実測値; 297.1670

【0077】実施例5

①実施例1の①で得られた(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン塩酸塩 5.0g、臭化アリル 6.6gを用いる以外は実施例1の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S, 4R)-1-アリル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン(化合物17) 2.5gを得た。

【0078】化合物17

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , liq): 3400, 1742

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 185 (M⁺)

30 プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 2.00~2.59 (4H, m), 3.16~3.63 (4H, m), 3.67 (3H, s), 4.29~4.63 (1H, m), 5.00~5.43 (2H, m), 5.63~6.19 (1H, m)

【0079】②実施例5の①で得られた(2S, 4R)-1-アリル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン(化合物17) 4.5gを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S)-1-アリル-4-オキソ-2-メトキシカルボニルピロリジン(化合物18) 3.5gを得た。

【0080】化合物18

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , liq): 1765, 1740

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 183 (M⁺)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 2.50~2.92 (3H, m), 3.13~3.63 (4H, m), 3.73 (3H, s), 5.09~5.50 (2H, m), 5.66~6.30 (1H, m)

【0081】③実施例5の②で得られた(2S)-1-アリル-4-オキソ-2-メトキシカルボニルピロリジン(化合物18) 1.50gを用いる以外は実施例1の③と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-5-メトキシカルボニル-1-アリルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物19) 0.95gおよび(3S, 5S)-5-メトキシカルボニル-1-アリルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物20) 0.24gを得た。

【0082】化合物19

比旋光度($c=1.0$, MeOH): $[\alpha]_D=-42.0^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , CHCl₃): 3450, 3250, 1784, 1742, 1732

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 2.16 (1H, dd, $J=13.9$, 4.4Hz), 2.73 (1H, dd, $J=13.9$, 9.2Hz), 2.99 and 3.17 (each 1H, each d, $J=9.9$ Hz), 3.17 and 3.37 (each 1H, each dd, $J=13.2$, 6.2Hz), 3.50 (1H, dd, $J=9.2$, 5.5Hz), 3.74 (3H, s), 5.15 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 5.21 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 5.82~5.90 (1H, m), 7.09 (1H, br s), 9.42 (1H, br s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 40.25 (t), 52.34 (q), 56.72 (t), 62.04 (t), 64.10 (d), 66.89 (s), 118.86 (t), 133.65 (d), 156.59 (s), 173.38 (s), 176.16 (s)

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 253 (M⁺)

高分解能マスペクトル(HR-MS) m/z : C₁₁H₁₅N₃O₄

計算値; 253.1062

実測値; 253.1077

【0083】化合物20

比旋光度($c=2.0$, MeOH): $[\alpha]_D=-22.0^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , CHCl₃): 3450, 1780, 1742, 1732

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 2.40 (1H, dd, $J=13.6$, 7.7Hz), 2.58 (1H, dd, $J=13.6$, 7.7Hz), 2.82 (1H, d, $J=10.6$ Hz)

z), 3.25 (1H, dd, $J=13.2$, 6.6Hz), 3.40 (1H, dd, $J=13.2$, 6.6Hz), 3.53 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 3.71 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 3.73 (3H, s), 5.12 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 5.20 (1H, d, $J=17.2$ Hz), 5.83~5.90 (1H, m), 7.52 (1H, br s), 9.86 (1H, br s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 40.69 (t), 52.03 (q), 55.46 (t), 61.21 (t), 63.44 (d), 66.89 (t), 118.29 (t), 134.30 (d), 157.50 (s), 172.65 (s), 176.62 (s)

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 253 (M⁺)

高分解能マスペクトル(HR-MS) m/z : C₁₁H₁₅N₃O₄

計算値; 253.1062

実測値; 253.1079

【0084】実施例6

①実施例1の①で得られた(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン塩酸塩 5.0g、臭化フェネチル 10.7gを用いる以外は実施例1の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-1-フェネチルピロリジン(化合物21) 3.5gを得た。

【0085】化合物21

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , liq): 3400, 1743, 1610

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 249 (M⁺)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 1.98~2.95 (8H, m), 3.30~3.73 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.29~4.48 (1H, m), 7.20 (5H, s)

【0086】②実施例6の①で得られた(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-1-フェネチルピロリジン(化合物21) 3.0gを用いる以外は実施例2と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S)-4-オキソ-2-メトキシカルボニル-1-フェネチルピロリジン(化合物22) 2.5gを得た。

【0087】化合物22

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , liq): 1767, 1740, 1610

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 247 (M⁺)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 2.00~3.09 (7H, m), 3.36~3.69 (2H, m), 3.67 (3H, s), 7.17 (5H, s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 34.62 (t), 41.49 (t), 51.89 (q), 55.10 (t), 58.86 (t), 62.60 (d), 126.28 (d), 128.42 (d), 128.55 (d), 139.38 (s), 172.33 (s)

【0088】③実施例6の②で得られた(2S)-4-オキソ-2-メトキシカルボニル-1-フェネチルピロリジン(化合物22) 2.0gを用いる以外は実施例1と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-5-メトキシカルボニル-1-フェネチルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物23) 1.45gおよび(3S, 5S)-5-メトキシカルボニル-1-フェネチルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物24) 0.30gを得た。

【0089】化合物23

比旋光度 ($c=1.64$, MeOH) : $[\alpha]_D=-43.9^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{max} cm^{-1} , CHCl_3) : 3450, 3250, 1784, 1740, 1735

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 2.16 (1H, dd, $J=13.9$, 5.1Hz), 2.70~2.81 (4H, m), 2.98 (1H, dd, $J=13.9$, 5.5Hz), 3.07 (1H, d, $J=9.9$ Hz), 3.24 (1H, d, $J=9.9$ Hz), 3.55 (1H, dd, $J=8.8$, 5.13Hz), 3.71 (3H, s), 7.11 (1H, br s), 7.20 (5H, s), 9.77 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 34.58 (t), 39.99 (t), 52.31 (q), 55.68 (t), 62.18 (t), 64.58 (d), 67.11 (s), 126.25 (d), 128.42 (d), 128.61 (d), 139.28 (s), 156.42 (s), 173.38 (s), 176.00 (s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 317 (M^+)

高分解能マスペクトル (HR-MS) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$

計算値 ; 317.1375

実測値 ; 317.1359

【0090】化合物24

比旋光度 ($c=0.88$, MeOH) : $[\alpha]_D=-34.1^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{max} cm^{-1} , CHCl_3) : 3460, 3240, 1784, 1734

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 2.35 (1H, dd, $J=13.9$, 7.7Hz), 2.60 (1H, dd, $J=13.9$, 7.0Hz), 2.62~2.90 (4H, m), 3.03 (1H, d, $J=9.9$ Hz), 3.58 (1H, d, $J=9.9$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.79 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.17 (1H, br s), 7.26 (5H, s), 9.61 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 34.77 (t), 40.62 (t), 51.97 (q), 53.61 (t), 61.33 (t), 63.48 (d), 67.27 (s), 126.23 (d), 128.41 (d), 128.61 (d), 139.59 (s), 157.16 (s), 172.59 (s), 175.74 (s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 317 (M^+)

高分解能マスペクトル (HR-MS) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$

計算値 ; 317.1375

実測値 ; 317.1388

【0091】実施例7

文献記載 (Synthesis, 1988, 40)と同様の操作により、(2S)-1-ベンジル-4-オキソ-2-メトキシカルボニルピロリジンを求めた。つまり、実施例1の①で得られた(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン塩酸塩 18.2g、トリエチルアミン 20.2gおよび塩化メチレン 100mlの混合液に塩化ベンジル 25.3gを加え、65°Cにて7時間還流した。冷却後、1N水酸化ナトリウム 20mlを加え30分間攪拌の後、水を加え塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層は乾燥の後、留去した。残査をシリカゲルクロマトグラフィー [酢酸エチル : n-ヘキサン (1:1)] にて精製することにより(2S, 4R)-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン 19.2gを得た。

【0092】次に得られた(2S, 4R)-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン 10.0gを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、(2S)-1-ベンジル-2-メトキシカルボニル-4-オキソピロリジン 8.8gを得た。

【0093】さらに、得られた6.00gを用いる以外は実施例1の③と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-1-ベンジル-

5-メトキシカルボニルスピロ [ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン] -2', 4'-ジオン (化合物25) 4.1gおよび(3S, 5S)-1-ベンジル-5-メトキシカルボニルスピロ [ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン] -2', 4'-ジオン (化合物26) 1.36gを得た。

【0094】化合物25

融点: 187~188°C

比旋光度 ($c=1.06$, 2N-HCl) : $[\alpha]_D = -30.8^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , KBr) : 3304, 3224, 1780, 1740, 1724

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in DMSO- d_6) : 2.10 (1H, dd, $J=13.18$, 8.42 Hz), 2.51 (1H, dd, $J=13.18$, 8.06 Hz), 2.70 (1H, d, $J=10.26$ Hz), 2.94 (1H, d, $J=10.26$ Hz), 3.47 (1H, dd, $J=8.42$, 8.06 Hz), 3.49 (1H, d, $J=13.56$ Hz), 3.64 (3H, s), 3.97 (1H, d, $J=13.56$ Hz), 7.25 (1H, br s), 7.32 (5H, s), 8.21 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in DMSO- d_6) : 51.71 (q), 57.31 (t), 61.47 (t), 64.44 (d), 65.24 (s), 127.02 (d), 128.12 (d), 128.61 (d), 137.93 (s), 156.04 (s), 172.06 (s), 177.32 (s)

マススペクトル (EI-MS) m/z (%) : 303 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$

計算値; C: 59.39, H: 5.65, N: 13.86

実測値; C: 59.29, H: 5.54, N: 13.69

【0095】化合物26

融点: 164~165°C

比旋光度 ($c=0.80$, 2N-HCl) : $[\alpha]_D = -20.9^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , KBr) : 3300, 3224, 1780, 1740, 1724

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in DMSO- d_6) : 2.36 (1H, dd, $J=13.92$, 8.06 Hz), 2.61 (1H, dd, $J=13.92$, 6.59 Hz), 2.75 (1H, d, $J=10.26$ Hz), 3.46 (1H, d, $J=10.26$ Hz), 3.70 (3H, s), 3.79 (1H, d

d, $J=8.06$, 6.59 Hz), 3.80 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 3.93 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 7.12 (1H, br s), 7.27 (5H, s), 9.40 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 40.81 (t), 51.87 (q), 55.56 (t), 60.83 (t), 62.72 (d), 67.31 (s), 127.37 (d), 128.39 (d), 128.64 (d), 137.68 (s), 157.12 (s), 172.59 (s), 175.40 (s)

マススペクトル (EI-MS) m/z (%) : 303 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$

計算値; C: 59.39, H: 5.65, N: 13.86

実測値; C: 59.33, H: 5.60, N: 13.72

【0096】実施例8

①文献記載 [J. Org. Chem., 46, 2954 (1981)] と同様の操作により、(2S, 4R)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン・塩酸塩を求めた。つまり、L-ヒドロキシピロリン40.0g、エタノール300mlの混合物に塩化チオニル10mlを滴下し、110°Cにて10時間還流した。冷却後、析出した結晶を吸引◆取し、エーテルで洗浄することにより、(2S, 4R)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン・塩酸塩51.0gを得た。

【0097】次に、モルホリン15.0gのクロロホルム120ml溶液に塩化プロモアセチル13.5gのクロロホルム50ml溶液を0°Cにて滴下した後、5時間攪拌した。反応液を水洗の後、1N塩酸水溶液にて洗浄し、再度水洗し、乾燥した。溶媒を留去の後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン: 酢酸エチル (1:1)] にて精製することにより無色液体の1-(2-プロモアセチル) モルホリン13.6gを得た。

【0098】さらに、得られた(2S, 4R)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン・塩酸塩2.4gおよび1-(2-プロモアセチル) モルホリン2.6gを用いる以外は実施例1の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する無色液体の(2S, 4R)-1-(2-オキソ-2-モルホリルエチル)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン (化合物27) 1.8gを得た。

【0099】化合物27

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , 1iq) : 3400, 1738, 1634

マススペクトル (EI-MS) m/z (%) : 287

($M^+ + 1$)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in $CDCl_3$): 1. 26 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2. 10~2. 33 (4H, m), 2. 63~2. 92 (2H, m), 3. 33~4. 03 (10H, m), 4. 16 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5. 06 (1H, d, $J=10.0$ Hz)

【0100】②実施例8の①で得られた(2S, 4R)-1-(2-オキソ-2-モルホリルエチル)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン(化合物27) 3. 3gを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S)-2-エトキシカルボニル-4-オキソ-1-(2-オキソ-2-モルホリルエチル)ピロリジン(化合物28) 2. 2gを得た。

【0101】化合物28

赤外線吸収スペクトル (IR, ν max cm^{-1} , 1 i q): 1766, 1738, 1644

マスペクトル (EI-MS) m/z (%): 284 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in $CDCl_3$): 1. 27 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2. 29~2. 82 (4H, m), 3. 33~4. 07 (11H, m), 4. 19 (2H, q, $J=7.0$ Hz)

【0102】③実施例8の②で得られた(2S)-2-エトキシカルボニル-4-オキソ-1-(2-オキソ-2-モルホリルエチル)ピロリジン(化合物28) 1. 00gを用いる以外は実施例1の③と同様の操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する5-エトキシカルボニル-1-(2-オキソ-2-モルホリルエチル)スピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物29) 0. 65gを得た。

【0103】化合物29

赤外線吸収スペクトル (IR, ν max cm^{-1} , $CHCl_3$): 3440, 1782, 1734, 1646

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in $CDCl_3$): 1. 25 (3H, t), 2. 18~4. 00 (15H, m), 4. 21 (2H, q), 7. 21 (1H, s), 9. 61 (1H, s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%): 354 (M^+)

高分解能マスペクトル (HR-MS) m/z : $C_{15}H_{22}N_4O_6$

計算値; 354. 1539

実測値; 354. 1550

【0104】実施例9

①ピペリジン15. 0gのクロロホルム120ml溶液に塩化プロモアセチル13. 5gのクロロホルム50ml

1溶液を0°Cにて滴下した後、5時間攪拌した。反応液を水洗の後、1N塩酸水溶液にて洗浄し、再度水洗し、乾燥した。溶媒を留去の後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより無色液体の1-(2-プロモアセチル)ピペリジン12. 9gを得た。

【0105】次に、実施例8の①で得られた(2S, 4R)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン・塩酸塩3. 0gおよび得られた1-(2-プロモアセチル)ピペリジン3. 2gを用いる以外は実施例1の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する無色液体の(2S, 4R)-1-(2-オキソ-2-ビペリジルエチル)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン(化合物30) 2. 3gを得た。

【0106】化合物30

赤外線吸収スペクトル (IR, ν max cm^{-1} , 1 i q): 3380, 1744, 1632

マスペクトル (EI-MS) m/z (%): 285 ($M^+ + 1$)

20 プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in $CDCl_3$): 1. 27 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1. 43~1. 76 (6H, m), 1. 89~2. 33 (4H, m), 2. 69~3. 00 (2H, m), 3. 19~3. 76 (6H, m), 4. 18 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5. 58 (1H, d, $J=10.0$ Hz)

【0107】②実施例9の①で得られた(2S, 4R)-1-(2-オキソ-2-ビペリジルエチル)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン(化合物30) 3. 6gを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S)-2-エトキシカルボニル-4-オキソ-1-(2-オキソ-2-ビペリジルエチル)ピロリジン(化合物31) 2. 5gを得た。

【0108】化合物31

赤外線吸収スペクトル (IR, ν max cm^{-1} , 1 i q): 1764, 1742, 1642

マスペクトル (EI-MS) m/z (%): 282 (M^+)

40 プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in $CDCl_3$): 1. 29 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1. 43~1. 79 (6H, m), 2. 53~2. 83 (2H, m), 3. 29~4. 03 (9H, m), 4. 23 (2H, q, $J=7.0$ Hz)

【0109】③実施例9の②で得られた(2S)-2-エトキシカルボニル-4-オキソ-1-(2-オキソ-2-ビペリジルエチル)ピロリジン(化合物31) 1. 00gを用いる以外は実施例1の③と同様の操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する5-エトキシカルボニル-1-(2-オキソ-2-ビペリジルエチ

ル)スピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物32)0.55gを得た。

【0110】化合物32

赤外線吸収スペクトル(IR, ν max cm^{-1} , C H C l₃): 3460, 3250, 1780, 1726, 1642

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in C D C l₃): 1.28 (3H, t), 1.36~3.86 (17H, m), 4.20 (2H, q), 7.06 (1H, s), 8.83 (1H, s)

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 352 (M⁺)

高分解能マスペクトル(HR-MS) m/z: C₁₆H₂₄N₄O₅

計算値; 352.1746

実測値; 352.1759

【0111】実施例10

①ピロリジン15.0gのクロロホルム120ml溶液に塩化プロモアセチル13.5gのクロロホルム50ml溶液を0°Cにて滴下した後、5時間攪拌した。反応液を水洗の後、1N塩酸水溶液にて洗浄し、再度水洗し、乾燥した。溶媒を留去の後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより無色液体の1-(2-プロモアセチル)ピロリジン14.2gを得た。

【0112】次に、実施例8の①で得られた(2S, 4R)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン・塩酸塩4.0gおよび得られた1-(2-プロモアセチル)ピロリジン3.2gを用いる以外は実施例1の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する無色液体の(2S, 4R)-1-(2-オキソ-2-ピロリジルエチル)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン(化合物33)2.9gを得た。

【0113】化合物33

赤外線吸収スペクトル(IR, ν max cm^{-1} , l i q): 3380, 1740, 1634

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 271 (M⁺+1)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in C D C l₃): 1.27 (3H, t, J=7.0Hz), 1.44~1.70 (4H, m), 1.80~2.28 (4H, m), 2.65~2.98 (2H, m), 3.30~3.80 (6H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0Hz), 5.52 (1H, d, J=10.0Hz)

【0114】②実施例10の①で得られた(2S, 4R)-1-(2-オキソ-2-ピロリジルエチル)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン(化合物33)3.3gを用いる以外は実施例1の②と同様

の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S)-2-エトキシカルボニル-4-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピロリジルエチル)ピロリジン(化合物34)2.4gを得た。

【0115】化合物34

赤外線吸収スペクトル(IR, ν max cm^{-1} , l i q): 1762, 1740, 1644

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 268 (M⁺)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in C D C l₃): 1.28 (3H, t, J=7.0Hz), 1.73~2.23 (4H, m), 2.53~2.83 (2H, m), 3.29~3.69 (9H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0Hz)

【0116】③実施例10の②で得られた(2S)-2-エトキシカルボニル-4-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピロリジルエチル)ピロリジン(化合物34)1.00gを用いる以外は実施例1の③と同様の操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する5-エトキシカルボニル-1-(2-オキソ-2-ピロリジルエチル)スピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物35)0.54gを得た。

【0117】化合物35

赤外線吸収スペクトル(IR, ν max cm^{-1} , K B r): 3450, 1780, 1734, 1638

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in C D C l₃): 1.27 (3H, t), 1.66~3.93 (15H, m), 4.19 (2H, q), 7.11 (1H, s), 9.45 (1H, s)

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 338 (M⁺)

高分解能マスペクトル(HR-MS) m/z: C₁₅H₂₂N₄O₅

計算値; 338.1590

実測値; 338.1577

【0118】実施例11

①ジエチルアミン15.0gのクロロホルム120ml溶液に塩化プロモアセチル13.5gのクロロホルム50ml溶液を0°Cにて滴下した後、5時間攪拌した。反応液を水洗の後、1N塩酸水溶液にて洗浄し、再度水洗し、乾燥した。溶媒を留去の後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより無色液体の1-(2-プロモアセチル)ジエチルアミン14.5gを得た。

【0119】次に、実施例8の①で得られた(2S, 4R)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン・塩酸塩4.0gおよび得られた1-(2-プロモアセチル)ジエチルアミン3.9gを用いる以外は実施例1の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有

29

する無色液体の(2S, 4R)-1-(2-オキソ-2-ジエチルアミノエチル)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン(化合物36) 2.8gを得た。

【0120】化合物36

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , 1 i q): 3388, 1742, 1628

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 273 ($M^+ + 1$)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 1.13 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.26 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.73~2.36 (4H, m), 2.69~3.96 (9H, m), 4.16 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$)

【0121】②実施例11の①で得られた(2S, 4R)-1-(2-オキソ-2-ジエチルアミノ)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジンを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S)-2-エトキシカルボニル-4-オキソ-1-(2-オキソ-2-ジエチルアミノエチル)ピロリジン(化合物37) 2.3gを得た。

【0122】化合物37

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , 1 i q): 1764, 1740, 1646

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 270 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 1.13 and 1.16 (6H, each t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.29 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.46~2.83 (2H, m), 3.16~3.93 (9H, m), 4.22 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$)

【0123】③実施例11の②で得られた(2S)-2-エトキシカルボニル-4-オキソ-1-(2-オキソ-2-ジエチルアミノエチル)ピロリジン(化合物36) 1.00gを用いる以外は実施例1の③と同様の操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する5-エトキシカルボニル-1-(2-オキソ-2-ジエチルアミノエチル)スピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物38) 0.65gを得た。

【0124】化合物38

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , 1 i q): 3250, 1778, 1722, 1634

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 1.11 (6H, t), 1.26 (3H, t), 2.19~3.98 (11H, m), 4.19 (2H, q), 6.83 (1H, s), 9.05 (1H, s)

30

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 340 (M^+)

高分解能マスペクトル(HR-MS) m/z : $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$

計算値; 340.1746

実測値; 340.1729

【0125】実施例12

①ジ-*n*-プロピルアミン15.0gのクロロホルム120ml溶液に塩化プロモアセチル13.5gのクロロホルム50ml溶液を0°Cにて滴下した後、5時間攪拌した。反応液を水洗の後、1N塩酸水溶液にて洗浄し、再度水洗し、乾燥した。溶媒を留去の後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより無色液体の1-(2-プロモアセチル)ジ-*n*-プロピルアミン11.5gを得た。

【0126】次に、実施例8の①で得られた(2S, 4R)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン・塩酸塩3.5gおよび得られた1-(2-プロモアセチル)ジ-*n*-プロピルアミン3.9gを用いる以外は実施例1の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する無色液体の(2S, 4R)-1-(2-オキソ-2-ジ-*n*-プロピルアミノエチル)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン(化合物39) 3.7gを得た。

【0127】化合物39

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , 1 i q): 3380, 1744, 1632

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 300 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 0.87 and 0.90 (6H, each t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.29 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.33~2.50 (8H, m), 2.69~4.03 (8H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.69 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$)

②実施例12の①で得られた(2S, 4R)-1-(2-オキソ-2-ジ-*n*-プロピルアミノエチル)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン(化合物39) 4.0gを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S)-2-エトキシカルボニル-4-オキソ-1-(2-オキソ-2-ジ-*n*-プロピルアミノエチル)ピロリジン(化合物40) 3.2gを得た。

【0128】化合物40

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , 1 i q): 1766, 1738, 1648

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 298 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3)

DC1_s) : 0.87 and 0.91 (6H, each t, J=7.0 Hz), 1.28 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.33~1.89 (4H, m), 2.53~2.83 (2H, m), 3.05~3.95 (9H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0 Hz)

【0129】③実施例12の②で得られた(2S)-2-エトキシカルボニル-4-オキソ-1-(2-オキソ-2-ジ-n-プロピルアミノ)ピロリジン(化合物40) 1.00gを用いる以外は実施例1の③と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する5-エトキシカルボニル-1-(2-オキソ-2-ジプロピルアミノエチル)スピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物41) 0.70gを得た。

【0130】化合物41

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm⁻¹, liq) : 3250, 1780, 1722, 1634

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃) : 0.76 (6H, t), 1.26 (3H, t), 1.28~3.86 (15H, m), 4.19 (2H, q), 7.26 (1H, s), 8.01 (1H, s)

マスペクトル(EI-MS) m/z (%) : 368 (M⁺)

高分解能マスペクトル(HR-MS) m/z : C₁₇H₂₈N₄O₅

計算値 : 368.2059

実測値 : 368.2072

【0131】実施例13

①実施例8の①で得られた(2S, 4R)-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン・塩酸塩 15.0gおよび塩化ベンジル 19.4gを用いる以外は実施例1の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する無色液体の(2S, 4R)-1-ベンジル-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン(化合物42) 13.0gを得た。

【0132】化合物42

比旋光度(c=1.07, MeOH) : $[\alpha]_D = -65.4^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm⁻¹, liq) : 3400, 1737, 1610

マスペクトル(EI-MS) m/z (%) : 249 (M⁺)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃) : 1.24 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.01~2.61 (4H, m), 3.18~4.06 (4H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.27~4.63 (1H, m), 7.35 (5H, s)

【0133】②実施例13の①で得られた(2S, 4

R)-1-ベンジル-2-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン(化合物42) 15.5gを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S)-1-ベンジル-2-エトキシカルボニル-4-オキソピロリジン(化合物43) 12.7gを得た。

【0134】化合物43

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm⁻¹, liq) : 1768, 1738, 1605

マスペクトル(EI-MS) m/z (%) : 247 (M⁺)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃) : 1.28 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.50~2.80 (2H, m), 3.36~3.56 (2H, m), 3.78~4.20 (3H, m), 4.23 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.25 (5H, s)

【0135】③実施例13の②で得られた(2S)-1-ベンジル-2-エトキシカルボニル-4-オキソピロリジン(化合物43) 3.00gを用いる以外は実施例1の③と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-1-ベンジル-5-エトキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物44) 2.02gおよび(3S, 5S)-1-ベンジル-5-エトキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物45) 0.58gを得た。

【0136】化合物44

融点 : 107~108°C

比旋光度(c=1.08, 2N-HCl) : $[\alpha]_D = -24.5^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm⁻¹, KBr) : 3250, 1788, 1724

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃) : 1.24 (3H, t), 2.14 (1H, dd, J=13.92, 4.39 Hz), 2.71 (1H, dd, J=13.92, 9.52 Hz), 2.98 (1H, d, J=9.52 Hz), 3.03 (1H, d, J=9.89 Hz), 3.54 (1H, dd, J=9.53, 4.40 Hz), 3.66 (1H, d, J=13.19 Hz), 3.94 (1H, d, J=13.19), 4.13 (2H, q), 6.80 (1H, br s), 7.28 (5H, s), 9.17 (1H, br s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃) : 14.13 (q), 40.03 (t), 57.72 (t), 61.31 (t), 62.06 (t), 63.93 (d), 67.21 (s), 127.52, 128.39, 128.87, 137.1

33

4, 155.88, 173.25, 175.32
 マススペクトル (EI-MS) m/z (%) : 317
 (M^+)

元素分析: $C_{16}H_{19}N_3O_4$

計算値; C: 60.55, H: 6.04, N: 13.24

実測値; C: 60.43, H: 6.13, N: 13.33

【0137】化合物45

融点: 88~89°C

比旋光度 ($c=1.01$, 2N-HCl) : $[\alpha]_D = -12.9^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , $CHCl_3$) : 3460, 3250, 1784, 1730

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in $CDCl_3$) : 1.28 (3H, t), 2.36 (1H, dd, $J=13.92$, 8.79Hz), 2.63 (1H, dd, $J=13.93$, 6.22Hz), 2.77 (1H, d, $J=9.52$ Hz), 3.50 (1H, d, $J=9.89$ Hz), 3.78 (1H, dd, $J=8.79$, 6.23Hz), 3.83 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 3.95 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 4.19 (2H, q), 6.77 (1H, br s), 7.29 (5H, s), 8.98 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in $CDCl_3$) : 14.25 (q), 40.91 (t), 55.42 (t), 60.85 (t), 60.92 (t), 62.67 (d), 67.39 (s), 127.39 (d), 128.41 (d), 128.64 (d), 137.76 (s), 156.91 (s), 172.12 (s), 175.22 (s)

マススペクトル (EI-MS) m/z (%) : 317 (M^+)

元素分析: $C_{16}H_{19}N_3O_4$

計算値; C: 60.55, H: 6.04, N: 13.24

実測値; C: 60.34, H: 6.02, N: 13.14

【0138】実施例14

①L-ヒドロキシプロリン25g、イソプロピルアルコール150mlの混合物に塩化チオニル10mlを滴下し、110°Cにて10時間加熱還流した。冷却後、析出した結晶を吸引し、エーテルで洗浄することにより、下記の理化学的性質を有する無色針状晶の(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-イソプロポキシカルボニルピロリジン塩酸塩(化合物46)22.5gを得た。

【0139】化合物46

融点: 150~152°C

元素分析: $C_8H_{15}NO_3 \cdot HCl$

34

計算値; C: 45.82, H: 7.68, N: 6.68

実測値; C: 45.70, H: 7.55, N: 6.45

【0140】②実施例14の①で得られた(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-イソプロポキシカルボニルピロリジン塩酸塩(化合物46)22.0g、塩化ベンジル25.0gを用いる以外は実施例1の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する無色液体の(2S, 4R)-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-イソプロポキシカルボニルピロリジン(化合物47)1.65gを得た。

【0141】化合物47

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , l i q) : 3410, 1740, 1610

マススペクトル (EI-MS) m/z (%) : 263 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in $CDCl_3$) : 1.20 (6H, each d, $J=7.0$ Hz), 1.79~2.59 (4H, m), 3.11~3.92 (4H, m), 4.27~4.59 (1H, m), 4.82~5.23 (1H, m), 7.31 (5H, s)

【0142】③実施例14の②で得られた(2S, 4R)-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-イソプロポキシカルボニルピロリジン(化合物47)10.0gを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S)-1-ベンジル-2-イソプロポキシカルボニル-4-オキソピロリジン(化合物48)8.1gを得た。

【0143】化合物48

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , l i q) : 1765, 1740, 1610

マススペクトル (EI-MS) m/z (%) : 261 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in $CDCl_3$) : 1.23 (6H, d, $J=7.0$ Hz), 2.52~2.76 (3H, m), 3.45 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 3.80~4.10 (3H, m), 4.82~5.25 (1H, m), 7.27 (5H, s)

【0144】④実施例14の③で得られた(2S)-1-ベンジル-2-イソプロポキシカルボニル-4-オキソピロリジン(化合物48)5.6g、シアン化カリウム2.8g、炭酸アンモニウム7.7gおよび60%水性イソプロピルアルコールの混合物を用いる以外は実施例1の③と同様の操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する無色粘性液体(3R, 5S)-1-ベンジル-5-イソプロポキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物49)4.2gおよび無色結晶(3S, 5S)-1-ベンジル-5-イソプロポキシカルボニルスピロ

[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン (化合物50) 0.85gを得た。

【0145】化合物49

比旋光度 ($c=0.65$, MeOH) : $[\alpha]_D=-52.6^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , liq) : 3250, 1778, 1740

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 1.22 and 1.23 (each 3 H, d), 2.12 (1H, dd, $J=13.92$, 4.03 Hz), 2.71 (1H, dd, $J=13.92$, 9.53 Hz), 2.98 (1H, d, $J=9.53$ Hz), 3.01 (1H, d, $J=9.53$ Hz), 3.52 (1H, dd, $J=9.53$, 4.03 Hz), 3.65 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 3.94 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 5.02 (1H, m), 6.66 (1H, br s), 7.29 (5H, s) 8.69 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 21.70 and 21.78 (q), 39.98 (t), 57.68 (t), 62.09 (t), 63.97 (d), 67.40 (s), 69.07 (t), 127.55 (d), 128.45 (d), 128.80 (d), 137.28 (s), 155.34 (s), 172.85 (s), 174.92 (s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 331 (M^+)

高分解能マスペクトル (HR-MS) m/z : $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$

計算値 ; 331.1531

実測値 ; 331.1522

【0146】化合物50

融点 : 162~163°C

比旋光度 ($c=1.03$, MeOH) : $[\alpha]_D=-38.2^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , KBr) : 3230, 1770, 1718

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 1.23 and 1.25 (each 3 H, each d), 2.34 (1H, dd, $J=13.56$, 8.06 Hz), 2.59 (1H, dd, $J=13.56$, 6.60 Hz), 2.74 (1H, d, $J=9.9$ Hz), 3.47 (1H, d, $J=9.9$ Hz), 3.75 (1H, dd, $J=8.06$, 6.60 Hz), 3.81 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 3.96 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 7.17 (1H, br s), 7.28 (5H, s), 9.44 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 21.81, 21.85 (q), 40.91 50

(t), 55.39 (t), 60.91 (t), 62.86 (d), 67.44 (s), 68.55 (d), 127.31 (d), 128.39 (d), 128.61 (d), 137.95 (s), 157.22 (s), 171.71 (s), 175.38 (s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 331 (M^+)

元素分析 : $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$

計算値 ; C : 61.62, H : 6.39, N : 12.68

実測値 ; C : 61.67, H : 6.37, N : 12.67

【0147】実施例15

①実施例14の①で得られた (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-イソプロポキシカルボニルピロリジン塩酸塩 (化合物46) 10.0g, 臭化フェネチル 9.7gを用いる以外は実施例1の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-イソプロポキシカルボニル-1-フェネチルピロリジン (化合物51) 11.6gを得た。

【0148】化合物51

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , liq) : 3440, 1738, 1610

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 277 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 1.21 (6H, each d, $J=7.0$ Hz), 2.00~3.00 (8H, m), 3.30~3.73 (2H, m), 4.29~4.59 (1H, m), 4.82~5.26 (1H, m), 7.20 (5H, s)

【0149】②実施例15の①で得られた (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-イソプロポキシカルボニル-1-フェネチルピロリジン (化合物51) 6.0gを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の (2S)-2-イソプロポキシカルボニル-4-オキソ-1-フェネチルピロリジン (化合物52) 5.4gを得た。

【0150】化合物52

比旋光度 ($c=1.30$, MeOH) : $[\alpha]_D=-40.3^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , liq) : 1766, 1730, 1605

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 275 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 1.23 (6H, d, $J=7.0$ Hz), 2.47~2.67 (2H, m), 2.77~3.08 (5H, m), 3.27 (1H, d, $J=8.0$ H

z), 3.61~3.94 (1H, m), 4.83~5.29 (1H, m), 7.27 (5H, s)

【0151】③実施例15の②で得られた(2S)-2-イソプロポキシカルボニル-4-オキソ-1-フェネチルピロリジン(化合物52)4.8gを用いる以外は実施例1の③と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-5-イソプロポキシカルボニル-1-フェネチルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物53)3.40gおよび(3S, 5S)-5-イソプロポキシカルボニル-1-フェネチルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物54)0.62gを得た。

【0152】化合物53

融点: 144~145°C

比旋光度(c=1.05, MeOH): $[\alpha]_D = -61.0^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm⁻¹, KBr): 3350, 3000, 1772, 1742, 1734

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 1.23 and 1.25 (each 3H, each d, J=6.3Hz), 2.15 (1H, dd, J=13.55, 5.13Hz), 2.72 (1H, dd, J=13.93, 8.79Hz), 2.74~2.82 and 2.98~3.03 (4H, each m), 3.07 (1H, d, J=9.52Hz), 3.24 (1H, d, J=9.52Hz), 3.51 (1H, dd, J=8.79, 5.13Hz), 7.11 (1H, br s), 7.16~7.21 and 7.24~7.30 (5H, each m), 9.80 (1H, br s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 21.67, 21.75 (q), 34.63 (t), 40.05 (t), 55.78 (t), 62.40 (t), 65.12 (d), 67.11 (s), 69.09 (d), 126.26 (d), 128.45 (d), 128.63 (d), 139.37 (s), 156.29 (s), 172.53 (s), 176.03 (s)

マススペクトル(EI-MS) m/z (%): 345 (M⁺)

元素分析: C₁₈H₂₃N₃O₄

計算値; C: 62.59, H: 6.71, N: 12.17

実測値; C: 62.63, H: 6.69, N: 12.12

【0153】化合物54

比旋光度(c=1.0, MeOH): $[\alpha]_D = -23.0^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm⁻¹, liq): 3250, 3050, 1778, 1738, 1720

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 1.24 and 1.25 (each 3H, each d, J=6.23Hz), 2.33 (1H, dd, J=13.56, 7.06Hz), 2.58 (1H, dd, J=13.56, 6.60Hz), 2.73~2.08 (4H, m), 2.86 (1H, d, J=9.89Hz), 3.59 (1H, d, J=9.90Hz), 3.75 (1H, t, J=7.33Hz), 5.01~5.09 (1H, m), 7.09 (1H, br s), 7.16~7.29 (5H, m), 9.65 (1H, br s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 21.79, 21.83 (q), 34.84 (t), 40.78 (t), 53.24 (t), 61.46 (t), 63.42 (d), 67.39 (s), 68.70 (d), 126.22 (d), 128.42 (d), 128.61 (d), 139.71 (s), 157.15 (s), 171.70 (s), 175.64 (s)

マススペクトル(EI-MS) m/z (%): 345 (M⁺)

高分解能マススペクトル(HR-MS) m/z: C₁₈H₂₃N₃O₄

計算値; 345.1688

実測値; 345.1669

【0154】実施例16

①実施例14の①で得られた(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-イソプロポキシカルボニルピロリジン塩酸塩(化合物46)2.0g、臭化ジフェニルメタン6.4gを用いる以外は実施例1の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S, 4R)-1-ジフェニルメチル-4-ヒドロキシ-2-イソプロポキシカルボニルピロリジン(化合物55)4.8gを得た。

【0155】化合物55

比旋光度(c=1.0, MeOH): $[\alpha]_D = -23.5^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm⁻¹, liq): 3460, 1728, 1600

マススペクトル(EI-MS) m/z (%): 339 (M⁺)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 1.06 and 1.23 (6H, each d, J=7.0Hz), 2.00~2.36 (4H, m), 2.75 (1H, dd, J=10.0, 2.0Hz), 3.26 (1H, dd, J=10.0, 5.0Hz), 3.59~5.10 (3H, m), 7.16~

7. 69 (10H, m)

【0156】②実施例16の①で得られた(2S, 4R)-1-ジフェニルメチル-4-ヒドロキシ-2-イソプロポキシカルボニルピロリジン(化合物55) 3.5gを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S)-1-ジフェニルメチル-2-イソプロポキシカルボニル-4-オキソピロリジン(化合物56) 2.9gを得た。

【0157】化合物56

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , 10 i q): 1764, 1730, 1600

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 337 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 1.13 and 1.17 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.36~2.80 (2H, m), 3.19~3.42 (2H, m), 3.89~3.95 (1H, m), 4.85~5.00 (2H, m), 7.10~7.50 (10H, m)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 21.69 (q), 21.73 (q), 42.01 (t), 57.64 (t), 59.65 (d), 68.29 (d), 70.51 (d), 127.30 (d), 127.40 (d), 127.62 (d), 128.04 (d), 128.64 (d), 140.74 (s), 142.14 (s), 172.15 (s), 211.79 (s)

【0158】③実施例16の②で得られた(2S)-1-ジフェニルメチル-2-イソプロポキシカルボニル-4-オキソピロリジン(化合物56) 2.0gを用いる以外は実施例1の③と同様の操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-1-ジフェニルメチル-5-イソプロポキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物57) 1.56gおよび(3S, 5S)-1-ジフェニルメチル-5-イソプロポキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物58) 0.20gを得た。

【0159】化合物57

融点: 91~93°C

比旋光度($c=0.80$, MeOH): $[\alpha]_D=-65.6^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , 1 i q): 3280, 3050, 1780, 1726, 1705

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 1.03 and 1.12 (each 3H, each d, $J=6.23\text{Hz}$), 1.96 (1H, dd, $J=13.55$, 1.83Hz), 2.74 (1H, dd, $J=13.92$, 9.52Hz), 3.50

11 (2H, s), 3.63 (1H, dd, $J=9.53$, 1.83Hz), 4.76 (1H, s), 4.80~4.84 (1H, m) 6.95 (1H, br s), 7.10~7.28 and 7.40~7.44 (10H, m), 9.36 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 21.50, 21.57 (q), 40.33 (t), 61.45 (t), 62.79 (d), 67.62 (s), 68.74 (d), 72.48 (d), 127.42 (d), 127.45 (d), 127.75 (d), 127.93 (d), 128.51 (d), 128.60 (d), 141.73 (s), 142.01 (s), 155.98 (s), 174.14 (s), 175.49 (s)

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 407 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$

計算値; C: 67.79, H: 6.18, N: 10.31

実測値; C: 67.66, H: 6.20, N: 10.35

【0160】化合物58

融点: 110~111°C

比旋光度($c=0.65$, MeOH): $[\alpha]_D=-46.8^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , KBr): 3480, 3280, 1778, 1732

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 1.06 and 1.18 (each 3H, each d, $J=6.23\text{Hz}$), 2.42 (1H, dd, $J=13.92$, 8.79Hz), 2.52 (1H, dd, $J=13.92$, 4.76Hz), 2.87 (1H, d, $J=9.52\text{Hz}$), 3.54 (1H, d, $J=9.52\text{Hz}$), 3.81 (1H, dd, $J=8.80$, 5.12Hz), 4.90~4.95 (1H, m) 5.20 (1H, s) 7.00 (1H, br s), 7.12~7.30 and 7.40~7.47 (10H, each m), 8.98 (br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 21.63 and 21.73 (q), 41.25 (t), 59.64 (t), 60.25 (d), 67.84 (s), 68.14 (d), 68.55 (d), 127.34 (d), 127.47 (d), 127.85 (d), 128.61 (d), 128.71 (d), 141.53 (s) 142.73 (s), 156.74, (s), 171.96 (s), 174.71 (s)

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 407 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$

41

計算値; C: 67.79, H: 6.18, N: 10.31

実測値; C: 67.69, H: 6.02, N: 10.16

【0161】実施例17

①実施例14の①で得られた(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-イソプロポキシカルボニルピロリジン塩酸塩(化合物46)8.0g、臭化3-フェニルプロピル15.2gを用いる以外は実施例1の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-イソプロポキシカルボニル-1-(3-フェニルプロピル)ピロリジン(化合物59)7.0gを得た。

【0162】化合物59

比旋光度($c=1.0$, MeOH): $[\alpha]_D=-54.4^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , 11q): 3420, 1732, 1605

マススペクトル(EI-MS) m/z (%): 291 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 1.19 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.64~2.95 (10H, m), 3.25~3.67 (2H, m), 4.34~4.61 (1H, m), 4.84~5.28 (1H, m), 7.20 (5H, s)

【0163】②実施例17の①で得られた(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-イソプロポキシカルボニル-1-(3-フェニルプロピル)-ピロリジン10.3gを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2S)-2-イソプロポキシカルボニル-4-オキソ-1-(3-フェニルプロピル)ピロリジン(化合物60)7.5gを得た。

【0164】化合物60

比旋光度($c=1.09$, MeOH): $[\alpha]_D=-39.4^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , 11q): 1766, 1728, 1605

マススペクトル(EI-MS) m/z (%): 289 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 1.22 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.75~1.90 (2H, m), 2.44~2.80 (6H, m), 3.04 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 3.38 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 3.70~3.75 (1H, m), 5.00~5.10 (1H, m), 7.26 (5H, s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 21.81 (q), 29.56 (t), 3

42

3.29 (t), 41.55 (t), 52.67 (t), 58.89 (t), 62.82 (d), 68.70 (d), 125.86 (d), 128.35 (d), 141.68 (s), 171.51 (s), 211.32 (s)

【0165】③実施例17の②で得られた(2S)-2-イソプロポキシカルボニル-4-オキソ-1-(3-フェニルプロピル)ピロリジン(化合物60)1.59gを用いる以外は実施例1の③と同様の操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-5-イソプロポキシカルボニル-1-フェニルプロピルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物61)1.20gおよび(3S, 5S)-5-イソプロポキシカルボニル-1-フェニルプロピルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物62)0.20gを得た。

【0166】化合物61

融点: 110~111°C

比旋光度($c=1.10$, MeOH): $[\alpha]_D=-55.7^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , KBr): 3000, 1772, 1746, 1732

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 1.21 and 1.23 (6H, each d, $J=6.30\text{Hz}$), 1.78 (2H, qu, $J=7.33\text{Hz}$), 2.08 (1H, dd, $J=13.92, 4.03\text{Hz}$), 2.70 (1H, dd, $J=13.92, 8.80\text{Hz}$), 2.50~2.77 (4H, m), 2.99 (1H, d, $J=9.52\text{Hz}$), 3.11 (1H, d, $J=9.52\text{Hz}$), 3.43 (1H, dd, $J=9.16, 4.40\text{Hz}$), 5.00~5.07 (1H, m), 6.84 (1H, br s), 7.14~7.28 (5H, m), 9.19 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 21.69 and 21.75 (q), 29.79 (t), 33.31 (t), 40.02 (t), 53.27 (t), 62.35 (t), 64.85 (d), 67.37 (s), 69.07 (d), 125.88 (d), 128.35 (d), 128.41 (d), 141.69 (s), 155.77 (s), 172.98 (s), 175.55 (s)

マススペクトル(EI-MS) m/z (%): 359 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$

計算値; C: 63.49, H: 7.01, N: 11.69

実測値; C: 63.28, H: 7.00, N: 11.58

【0167】化合物62

比旋光度 ($c=0.45$, MeOH) : $[\alpha]_D = -38.0^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , C HCl₃) : 3450, 3240, 1784, 1734

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in C DCl₃) : 1.21 and 1.23 (each 3 H, each d, $J=6.30\text{ Hz}$), 1.77 (2 H, qui, $J=7.33\text{ Hz}$), 2.30 (1 H, d d, $J=13.55$, 7.70 Hz), 2.54 (1 H, dd, $J=13.56$, 6.59 Hz), 2.57 ~ 2.80 (4 H, m), 2.76 (1 H, d, $J=9.89\text{ Hz}$), 3.51 (1 H, d, $J=9.89\text{ Hz}$), 3.67 (1 H, t, $J=7.32\text{ Hz}$), 4.98 ~ 5.05 (1 H, m) 7.12 ~ 7.25 (5 H, m), 7.35 (1 H, br s), 9.82 (1 H, br s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in C DCl₃) : 21.72 and 21.75 (q), 29.82 (t), 33.39 (t), 40.72 (t), 51.30 (t), 61.42 (t), 63.62 (d), 67.30 (s), 68.55 (d), 125.77 (d), 128.29 (d), 128.35 (d), 141.87 (s), 157.37 (s), 171.79 (s), 175.95 (s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 359 (M^+)

高分解能マスペクトル (HR-MS) m/z : C₁₉H₂₅N₃O₄

計算値 ; 359.1845

実測値 ; 359.1833

【0168】実施例18

①リチウムアルミニウムヒドライド 3.5 g、無水テトラヒドロフラン 100 ml の混合液に、実施例7の①で得られた (2S, 4R) - 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン 20.0 g の無水テトラヒドロフラン 100 ml 溶液を 0°C にて、滴下した。続いて、室温にて 10 時間攪拌後、反応液に飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 10 ml を 0°C にて加えた。この混合液を吸引◆過の後、◆液を留去した。残渣に塩化メチレン 80 ml を加え、水洗、乾燥後、留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル、酢酸エチル : メタノール (10 : 1)] にて精製することにより、下記の理化学的性質を有する無色液体の (2S, 4R) - 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン (化合物53) 14.0 g を得た。

【0169】化合物53

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , l i q) : 3400, 1610

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 207 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in C DCl₃) : 1.73 ~ 2.49 (3 H, m), 2.79 ~ 4.49 (9 H, m), 7.26 (5 H, s)

【0170】②実施例18の①で得られた (2S, 4R) - 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン (化合物63) 8.2 g、トリエチルアミン 4.3 g および 4-ジメチルアミノピロリジン 0.2 g の塩化メチレン 120 ml 溶液に -15°C にて tert-ブチルジメチルシリルクロリド 6.6 g を加え 2 時間攪拌後、続いて室温にて 4 時間攪拌した。反応液に水 50 ml を加え塩化メチレンにて抽出し、塩化メチレン層を乾燥、留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン : 酢酸エチル (4 : 1 ~ 1 : 1)] で精製し、初めの部分および後の部分より、それぞれ下記の理化学的性質を有する無色液体の (2S, 4R) - 1-ベンジル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルピロリジン (化合物64) 2.0 g および (2S, 4R) - 1-ベンジル-2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-4-ヒドロキシピロリジン (化合物65) 8.9 g を得た。

【0171】化合物64

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , l i q) : 1605

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 435 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in C DCl₃) : 0.04 (12 H, s), 0.85 (18 H, s), 1.66 ~ 2.43 (4 H, m), 2.76 ~ 3.69 (5 H, m), 4.00 ~ 4.49 (1 H, m), 7.29 (5 H, s)

【0172】化合物65

比旋光度 ($c=1.00$, MeOH) : $[\alpha]_D = -51.6^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , l i q) : 3350, 1600

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 321 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in C DCl₃) : 0.04 (6 H, s), 0.84 (9 H, s), 1.73 ~ 2.43 (4 H, m), 2.86 ~ 3.73 (5 H, m), 4.16 ~ 4.46 (2 H, m), 7.26 (5 H, s)

【0173】③実施例18の②で得られた (2S, 4R) - 1-ベンジル-2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-4-ヒドロキシピロリジン (化合物55) 7.0 g を用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の

45

(2S)-1-ベンジル-2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-4-オキソピロリジン (化合物66) 5.7gを得た。

【0174】化合物66

比旋光度 ($c=1.00$, MeOH) : $[\alpha]_D=-43.9^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , liq) : 1762, 1600

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 319 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 0.06 (6H, s), 0.73 (9H, s), 2.23~2.66 (2H, m), 2.89~3.92 (5H, m), 3.53 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$), 4.21 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$), 7.30 (5H, s)

【0175】④実施例18の③で得られた(2S)-1-ベンジル-2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-4-オキソピロリジン (化合物66) 3.4g、シアン化カリウム1.4g、炭酸アンモニウム4.8gおよび60%水性メタノールの混合物を用いる以外は実施例1の③と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-1-ベンジル-5-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルスピロ [ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン (化合物67) 2.50gおよび(3S, 5S)-1-ベンジル-5-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルスピロ [ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン (化合物68) 0.31gを得た。

【0176】化合物67

融点: 146~147°C

比旋光度 ($c=1.27$, MeOH) : $[\alpha]_D=-54.7^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , KBr) : 3272, 1778, 1730

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 0.10 and 0.11 (each 3H, each s), 0.93 (9H, s), 1.93 (1H, dd, $J=13.55$, 4.03Hz), 2.59 (1H, dd, $J=13.55$, 9.89), 2.77 (1H, d, $J=9.16\text{Hz}$), 2.89 (1H, d, $J=9.53\text{Hz}$), 2.95~3.01 (1H, m), 3.47 (1H, d, $J=13.19\text{Hz}$), 3.58 and 3.65 (each 1H, each dd, $J=10.62$, 3.3Hz), 4.05 (1H, d, $J=13.19\text{Hz}$), 6.51 (1H, br s), 7.29 (5H, s), 8.79 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CD 50

46

Cl_3) : -5.39 (q), 18.49 (s), 26.01 (q), 38.78 (t), 58.02 (t), 62.92 (t), 63.66 (d), 64.39 (t), 66.85 (s), 127.27 (d), 128.39 (d), 128.61 (d), 138.30 (s), 155.79 (s), 175.43 (s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 389 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$

10 計算値; C: 61.66, H: 8.02, N: 10.79

実測値; C: 61.69, H: 7.98, N: 10.69

【0177】化合物68

融点: 141~142°C

比旋光度 ($c=1.20$, MeOH) : $[\alpha]_D=-53.3^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , KBr) : 3272, 1778, 1736, 1724

20 プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 0.05 and 0.06 (each 3H, each s), 0.89 (9H, s), 2.15 (1H, dd, $J=13.55$, 6.96Hz), 2.28 (1H, dd, $J=13.56$, 8.06Hz), 2.61 (1H, d, $J=10.25\text{Hz}$), 3.14~3.19 (1H, m), 3.34 (1H, d, $J=10.26\text{Hz}$), 3.65 (1H, dd, $J=10.26$, 5.86Hz), 3.68 (1H, d, $J=13.56\text{Hz}$), 3.78 (1H, dd, $J=10.26$, 5.12Hz), 4.05 (1H, d, $J=13.56\text{Hz}$), 6.89 (1H, br s), 7.30 (5H, s), 9.17 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 18.20 (s), 25.88 (q), 40.53 (t), 57.21 (t), 62.40 (t), 63.46 (d), 64.96 (t), 67.05 (s), 127.11 (d), 128.35 (d), 128.44 (d), 138.67 (s), 156.83 (s), 176.16 (s)

30 マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 389 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$

計算値; C: 61.66, H: 8.02, N: 10.79

実測値; C: 61.59, H: 7.89, N: 10.67

【0178】実施例19

①実施例18の①で得られた(2S, 4R)-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン30.1g、イミダゾール35.4gおよびジメチ

ルホルムアミド100mlの溶液に0°Cにてtert-ブチルジメチルシリルクロリド23.2gを加え1時間攪拌後、続いて室温にて5時間攪拌した。反応液に水50mlを加え、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層は水洗、乾燥後、留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン：酢酸エチル(4：1)]で精製することにより、下記の理化学的性質を有する(2S, 4R)-1-ベンジル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン(化合物69)43.0gを得た。

【0179】化合物69

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , 11q) : 1735, 1605

マスペクトル(EI-MS) m/z (%) : 349 (M⁺)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃) : 0.04 (6H, s), 0.83 (9H, s), 1.89~2.53 (4H, m), 3.06~4.10 (3H, m), 3.57 (3H, s), 4.26~4.59 (1H, m), 7.26 (5H, s)

【0180】②実施例19の①で得られた(2S, 4R)-1-ベンジル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン(化合物57)20.0gを用いる以外は実施例18の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する無色液体の(2S, 4R)-1-ベンジル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン(化合物70)15.8gを得た。

【0181】化合物70

比旋光度(c=1.00, MeOH) : $[\alpha]_D = -65.2^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , 11q) : 3450, 1605

マスペクトル(EI-MS) m/z (%) : 321 (M⁺)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃) : 0.04 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.73~2.69 (4H, m), 2.89~3.89 (6H, m), 4.11~4.39 (1H, m), 7.25 (5H, s)

【0182】③実施例19の②で得られた(2S, 4R)-1-ベンジル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン(化合物70)7.3g、水素化ナトリウム(60%オイル懸濁液)1.3gおよび無水ベンゼン80mlの混合液を60°Cにて30分間攪拌後、クロロジメチルエーテル2.7gの無水ベンゼン30ml溶液を滴下し30分間攪拌した。その後、室温にて6時間攪拌した。反応液を0°Cにて冷却下、水20mlを加え、ベンゼンにて抽出した。ベンゼン層を水洗、乾燥の後、留去し、残査を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン, n-ヘキサン：酢酸エチル(3：1)]にて精製することにより、下記の理化学的性質を有する無色液体の(2S, 4R)-1-ベンジル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-メトキシメチルピロリジン(化合物71)7.1gを得た。

【0183】化合物71

比旋光度(c=1.20, MeOH) : $[\alpha]_D = -48.9^\circ$

10 赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , 11q) : 1600

マスペクトル(EI-MS) m/z (%) : 364 (M⁺-1)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃) : 0.03 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.76~2.43 (3H, m), 2.89~3.63 (5H, m), 3.36 (3H, s), 3.96~4.46 (2H, m), 4.59 (2H, s), 7.26 (5H, s)

20 【0184】④実施例19の③で得られた(2S, 4R)-1-ベンジル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-メトキシメチルピロリジン(化合物71)6.6gのテトラヒドロフラン溶液50mlに1Mテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液27.0MLを加え、室温にて2時間攪拌した。溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製することにより、下記の理化学的性質を有する無色液体の(2S, 4R)-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-メトキシメチルピロリジン(化合物72)4.1gを得た。

【0185】化合物72

比旋光度(c=1.20, MeOH) : $[\alpha]_D = -68.0^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , 11q) : 3450, 1605

マスペクトル(EI-MS) m/z (%) : 250 (M⁺-1)

40 プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃) : 1.60~2.34 (4H, m), 2.77~3.18 (5H, m), 3.32 (3H, s), 3.88~4.31 (2H, m), 4.47 (2H, s), 7.27 (5H, s)

【0186】⑤実施例19の④で得られた(2S, 4R)-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-メトキシメチルピロリジン(化合物72)2.7gを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する無色液体の(2S)-1-ベンジル-2-メトキシメチル-4-オキソピロリジン(化合物73)2.3gを得た。

【0187】化合物73

比旋光度 ($c=1.00$, MeOH) : $[\alpha]_D=-84.6^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , liquid) : 1765, 1605

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 249 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 2.32~2.62 (2H, m), 2.82~3.82 (6H, m), 3.37 (3H, s), 4.24 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$), 4.63 (2H, s), 7.31 (5H, s)

【0188】⑥実施例19の⑤で得られた(2S)-1-ベンジル-2-メトキシメトキシメチル-4-オキソピロリジン(化合物73) 2.9gを用いる以外は実施例1の③と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-1-ベンジル-5-メトキシメトキシメチルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物74) 2.81gおよび(3S, 5S)-1-ベンジル-5-メトキシメトキシメチルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物75) 0.53gを得た。

【0189】化合物74

融点: 102~103°C

比旋光度 ($c=1.64$, MeOH) : $[\alpha]_D=-70.7^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , liquid) : 3250, 1778, 1718

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 1.97 (1H, dd, $J=13.55$, 4.76Hz), 2.61 (1H, dd, $J=13.55$, 9.9Hz), 2.79 (1H, d, $J=9.53\text{Hz}$), 2.92 (1H, d, $J=9.53\text{Hz}$), 3.04~3.09 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.48 (1H, d, $J=13.19\text{Hz}$), 3.54 and 3.61 (each 1H, dd, $J=10.26$, 3.3Hz), 4.08 (1H, d, $J=13.19\text{Hz}$), 4.67 (2H, s), 6.83 (1H, br s), 7.28 (5H, s), 9.39 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 38.98 (t), 55.49 (q), 57.88 (t), 61.99 (d), 62.94 (t), 66.91 (s), 68.34 (t), 127.39 (d), 128.45 (d), 128.69 (d), 137.98 (s), 156.04 (s), 175.60 (s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 319 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$

計算値; C: 60.17, H: 6.63, N: 13.16

実測値; C: 60.02, H: 6.77, N: 13.30

【0190】化合物75

融点: 133~134°C

比旋光度 ($c=1.24$, MeOH) : $[\alpha]_D=-63.5^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , KBr) : 3250, 1780, 1740

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 2.17 (1H, dd, $J=13.55$, 6.60Hz), 2.29 (1H, dd, $J=13.55$, 8.8Hz), 2.59 (1H, d, $J=10.62\text{Hz}$), 3.20~3.25 (1H, m), 3.32 (1H, d, $J=10.62\text{Hz}$), 3.34 (3H, s), 3.60 (1H, d, $J=13.56\text{Hz}$), 3.61 and 3.73 (each 1H, dd, $J=10.26$, 5.12Hz), 4.07 (1H, d, $J=13.56\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 7.18 (1H, br s), 7.30 (5H, s), 9.58 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 40.71 (t), 55.35 (q), 57.42 (t), 61.97 (d), 62.34 (t), 66.76 (s), 69.25 (t), 127.18 (d), 128.37 (d), 128.54 (d), 138.29 (s), 157.22 (s), 176.85 (s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 319 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$

計算値; C: 60.17, H: 6.63, N: 13.16

実測値; C: 60.30, H: 6.60, N: 13.32

【0191】実施例20

①文献記載 [J. Med. Chem., 31, 1598 (1988)] と同様の操作により、(2R, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシー-2-メチルピロリジンを求めた。つまり、実施例1の①で得られた(2S, 4R)-4-ヒドロキシー-2-メトキシカルボニルピロリジン塩酸塩 20.0g、トリエチルアミン 24.5gおよび水 120mlの混合液に、氷冷下 tert-ブトキシカルボニル-S試薬 31.7gのジオキサン 120ml溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は水洗の後、乾燥し、留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル: n-ヘキサン (2:

1)] で精製することにより黄色粘性の液体 (2S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン 20.8g を得た。

【0192】次に、得られた (2S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン 20.8g、イミダゾール 28.9g のジメチルホルムアミド溶液 100ml に、tert-ブチルジメチルシリルクロライド 15.4g を加え 30 分間攪拌の後、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に水 50ml を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水洗の後、乾燥し留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン：酢酸エチル (〜4:1)] で精製することにより無色粘性の液体 (2S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン 28.8g を得た。

【0193】続いて、リチウムボロヒドリド 1.6g の無水テトラヒドロフラン懸濁液に氷冷下得られた (2S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン 17.2g の無水テトラヒドロフラン溶液を適下、室温にて 18 時間攪拌した。反応液に水を少量加えハイフろスーパーセルを用いて吸引◆過の後、◆液を留去した。残査に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗の後、乾燥し留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン：酢酸エチル (2:1)] で精製することにより無色粘性の液体 (2S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン 12.8g を得た。

【0194】ひき続き、得られた (2S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン 12.8g、トリエチルアミン 9.9g の塩化メチレン 100ml 溶液に、氷冷下塩化メタンスルホン 6.7g を適下し、30 分間攪拌の後、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を留去後、残査に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 0.5M クエン酸、飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄し、乾燥の後、留去して褐色粘性の液体 (2R, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-メタンスルホンオキシメチルピロリジン 14.8g を得た。

【0195】さらに、得られた (2R, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-メタンスルホンオキシメチルピロリジン 12.3g の無水テトラヒドロフラン 70ml 溶液に窒素気流中にて氷冷下 1M リチウムトリエチルボロヒドリド-テトラヒドロフラン溶液 60ml を適

下し、30 分間攪拌の後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を留去し、残査に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥の後、留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン：エーテル (5:1)] で精製することにより無色液体の (2R, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-メチルピロリジン 9.0g を得た。

【0196】得られた (2R, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-メチルピロリジン 15.0g のメタノール溶液 100ml に p-トルエンスルホン酸 35.8g を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を留去後、残査に塩化メチレン 250ml、トリエチルアミン 28.5g および塩化ベンジル 11.9g を加え 12 時間加熱還流した。さらに、反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥、留去の後、残査をアルミナクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の (2R, 4R) - 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン (化合物 76) 6.1g を得た。

【0197】化合物 76

比旋光度 ($c=0.97$, MeOH) : $[\alpha]_D^{25} = -115.5^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , liq) : 3368, 1620

マススペクトル (EI-MS) m/z (%) : 191 (M^+)

30 プトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 1.15 (3H, d, $J=6.23\text{Hz}$), 1.72~1.88 (2H, m), 1.92 (1H, br s), 2.15 (1H, dd, $J=10.26, 4.77\text{Hz}$), 2.77~2.82 (1H, m), 3.24 (1H, dd, $J=10.60, 6.23\text{Hz}$), 3.26 (1H, d, $J=13.19\text{Hz}$), 4.01 (1H, d, $J=13.19\text{Hz}$), 4.29~4.32 (1H, m), 7.29 (5H, s)

40 ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 18.59 (q), 43.73 (t), 57.49 (d), 57.64 (t), 62.67 (t), 69.40 (d), 126.91 (d), 128.20 (d), 128.95 (d), 138.98 (s)

【0198】②実施例 20 の①で得られた (2R, 4R) - 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン (化合物 76) 0.84g を用いる以外は実施例 1 の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の (2R) - ベンジル-2-メチル-4-

53

オキソピロリジン (化合物77) 0.65gを得た。

【0199】化合物77

比旋光度 ($c=0.92$, MeOH) : $[\alpha]_D=-188.9^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , liquid) : 1760, 1620

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 189 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 1.32 (3H, d, $J=6.23\text{ Hz}$), 2.11 (1H, dd, $J=18.14, 9.90\text{ Hz}$), 2.47 (1H, dd, $J=17.95, 6.20\text{ Hz}$), 2.62 (1H, d, $J=17.22\text{ Hz}$), 2.91~2.97 (1H, m), 3.20 (1H, d, $J=17.95\text{ Hz}$), 3.25 (1H, d, $J=13.19\text{ Hz}$), 4.16 (1H, d, $J=13.19\text{ Hz}$), 7.29 (5H, s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 18.32 (q), 45.99 (t), 57.02 (d), 57.15 (t), 61.74 (t), 127.20 (d), 128.37 (d), 128.63 (d), 137.98 (s), 213.12 (s)

【0200】③実施例20の②で得られた(2R)-1-ベンジル-2-メチル-4-オキソピロリジン (化合物77) 2.00gを用いる以外は実施例1の③と同様の操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5R)-1-ベンジル-5-メチルスピロ [ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン (化合物78) 1.53gおよび(3S, 5R)-1-ベンジル-5-メチルスピロ [ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン (化合物79) 0.38gを得た。

【0201】化合物78

融点: 211~212°C

比旋光度 ($c=0.98$, MeOH) : $[\alpha]_D=-138.6^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , KBr) : 3236, 1776, 1740

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 1.24 (3H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 1.69 (1H, dd, $J=8.8, 9.2\text{ Hz}$), 2.57 (1H, dd, $J=7.7, 9.2\text{ Hz}$), 2.66 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 2.72 (1H, m), 2.89 (1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$), 3.19 and 4.11 (each 1H, each d, $J=13.2\text{ Hz}$), 6.86 (1H, br s), 7.27 (5H, s), 9.78 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 18.45 (q), 44.78 (t), 56.91 (t), 59.40 (d), 63.15 (t), 65.96 (s), 127.42 (d), 128.42 (d), 129.08 (d), 137.44 (s), 156.59 (s), 177.23 (s)

54

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 259 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$

計算値; C: 64.85, H: 6.61, N: 16.20

実測値; C: 64.89, H: 6.43, N: 16.11

【0202】化合物79

融点: 198~199°C

比旋光度 ($c=0.86$, MeOH) : $[\alpha]_D=-115.8^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , KBr) : 3200, 1780, 1742

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 1.23 (3H, d, $J=6.23\text{ Hz}$), 2.13~2.15 (2H, m), 2.47 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 2.92~2.97 (1H, m), 3.32 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 3.41 and 3.98 (2H, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 6.31 (1H, s), 7.26 (5H, s), 8.42 (1H, s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 17.03 (q), 45.08 (t), 55.88 (t), 57.93 (d), 62.12 (t), 66.36 (s), 127.21 (d), 128.39 (d), 128.63 (d), 137.42 (s), 156.18 (s), 176.59 (s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%) : 259 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$

計算値; C: 64.85, H: 6.61, N: 16.20

実測値; C: 64.88, H: 6.89, N: 16.40

【0203】実施例21

①実施例20の①で得られた(2S, 4R)-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン 15.0gを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する無色液体の(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ホルミルピロリジン (化合物80) 10.1gを得た。

【0204】化合物80

比旋光度 ($c=1.13$, MeOH) : $[\alpha]_D=-3$

5. 2°

赤外線吸収スペクトル (IR, ν max cm^{-1} , 1 i q) : 1742, 1702マススペクトル (EI-MS) m/z (%) : 330 ($M^+ + 1$)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 0.04 and 0.07 (6H, each s), 0.83 and 0.87 (9H, each s), 1.43 and 1.48 (9H, each s), 1.92~2.08 (2H, m), 3.48~3.53 (2H, m), 4.21~4.37 (2H, m), 9.44 and 9.56 (1H, each d, $J=3.18\text{Hz}$),

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 4.86 (q), 22.81 (s), 30.40 and 30.53 (each q), 33.09 and 33.22 (s), 40.63 and 41.73 (each t), 60.18 and 60.99 (each t), 68.33 and 68.63 (each d), 74.60 and 74.76 (each d), 85.76 (s), 159.00 (s), 205.12 and 204.77 (each s)

【0205】②水素化ナトリウム (60%オイル懸濁液) 1.4gのテトラヒドロフラン60ml懸濁液に、臭化メチルトリフェニルホスホニウム12.4gを加え窒素気流下60°Cにて3時間攪拌した。次に、実施例21の①で得られた(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ホルミルピロリジン (化合物80) 5.8gのテトラヒドロフラン20ml溶液を滴下し、40°Cにて12時間攪拌した。反応液を留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水洗、乾燥後、留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン:酢酸エチル (1:1)] で精製することにより、下記の理化学的性質を有する黄色液体の(2R, 4R)-1-ベンジル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ビニルピロリジン (化合物81) 4.0gを得た。

【0206】化合物81

比旋光度 ($c=0.99$, MeOH) : $[\alpha]_D = -13.4^\circ$ 赤外線吸収スペクトル (IR, ν max cm^{-1} , 1 i q) : 1704マススペクトル (EI-MS) m/z (%) : 328 ($M^+ + 1$)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 0.06 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.77~1.83 (1H, m), 1.99~2.05 (1H, m), 3.37

~3.48 (2H, m), 4.30~4.35 (2H, m), 5.02~5.11 (2H, m), 5.74~5.82 (1H, m)

【0207】③実施例21の②で得られた(2R, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ビニルピロリジン (化合物81) 3.8gのエタノール30ml溶液を酸化白金0.8g存在下、室温、2気圧にて5時間接触還元した。反応液を◆過後、留去することにより、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2R, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-エチルピロリジン (化合物82) 3.8gを得た。

【0208】化合物82

比旋光度 ($c=1.67$, MeOH) : $[\alpha]_D = -36.8^\circ$ 赤外線吸収スペクトル (IR, ν max cm^{-1} , 1 i q) : 1718マススペクトル (EI-MS) m/z (%) : 329 ($M^+ + 1$)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 0.67 (6H, s), 0.88 (9H, s), 0.88~1.05 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.60~2.03 (4H, m), 3.37~3.45 (2H, m), 3.67~4.53 (2H, m)

【0209】④実施例21の③で得られた(2R, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-エチルピロリジン (化合物82) 1.65gを用いる以外は実施例20の①と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する無色液体の(2R, 4R)-1-ベンジル-2-エチル-4-ヒドロキシピロリジン (化合物83) 0.63gを得た。

【0210】化合物83

比旋光度 ($c=0.96$, MeOH) : $[\alpha]_D = -108.52^\circ$ 赤外線吸収スペクトル (IR, ν max cm^{-1} , 1 i q) : 3352, 1615マススペクトル (EI-MS) m/z (%) : 205 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3) : 0.88 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.08~2.24 (5H, m), 2.45~2.87 (2H, m), 3.08~3.50 (2H, m), 3.90~4.40 (2H, m), 7.33 (5H, s)

【0211】⑤実施例21の④で得られた(2R, 4R)-1-ベンジル-2-エチル-4-ヒドロキシピロリジン (化合物83) 0.46gを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有す

57

る黄色液体の(2R)-1-ベンジル-2-エチル-4-オキソピロリジン(化合物84) 0.31gを得た。

【0212】化合物84

比旋光度($c=0.86$, MeOH): $[\alpha]_D=-200.0^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , 11q): 1760, 1605

マススペクトル(EI-MS) m/z (%): 203 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 0.97 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 1.48~1.62 (1H, m), 1.92~2.10 (1H, m), 2.15 (1H, dd, $J=17.9$ 5, 9.89Hz), 2.46 (1H, dd, $J=18.31$, 6.59Hz), 2.62 (1H, d, $J=16.85\text{Hz}$), 2.78~2.88 (1H, m), 3.24 (1H, d, $J=17.96\text{Hz}$), 3.24 (1H, d, $J=13.19\text{Hz}$), 4.20 (1H, d, $J=13.19\text{Hz}$), 7.28 (5H, s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃): 9.62 (q), 25.12 (t), 42.98 (t), 57.48 (t), 62.15 (t), 63.05 (d), 127.23 (d), 128.39 (d), 128.60 (d), 138.06 (s), 213.24 (s)

【0213】⑥実施例21の⑤で得られた(2R)-1-ベンジル-2-エチル-4-オキソピロリジン(化合物84) 2.00gを用いる以外は実施例1の③と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5R)-1-ベンジル-5-エチルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物85) 1.45gおよび(3S, 5R)-1-ベンジル-5-エチルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物86) 0.32gを得た。

【0214】化合物85

融点: 255~256°C

比旋光度($c=0.84$, 2N-HCl): $[\alpha]_D=-78.28^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , KBr): 3276, 3224, 1774, 1746

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in DMSO-d₆): 0.88 (3H, t, $J=7.51\text{Hz}$), 1.36~1.40 and 1.74~1.78 (2H, m), 1.64 (1H, dd, $J=9.16$, 8.79Hz), 2.32 (1H, dd, $J=7.32$, 7.32Hz), 2.44 (1H, d, $J=11.72\text{Hz}$), 2.49~2.52 (1H, m), 2.80 (1H, d, $J=9.89\text{Hz}$), 3.15 (1H, d, $J=13.55\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=$

58

13.55Hz), 7.22 (1H, br s), 7.30 (5H, s), 8.24 (1H, br s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in DMSO-d₆): 9.71 (q), 25.06 (t), 41.55 (t), 56.56 (t), 63.31 (t), 64.63 (d), 64.96 (s), 126.63 (d), 127.97 (d), 128.35 (d), 138.79 (d), 156.21 (s), 177.84 (s)

マススペクトル(EI-MS) m/z (%): 273 (M^+)

元素分析: C₁₃H₁₉N₃O₂

計算値; C: 65.91, H: 7.01, N: 15.37

実測値; C: 65.88, H: 6.95, N: 15.33

【0215】化合物86

融点: 216~217°C

比旋光度($c=0.72$, 2N-HCl): $[\alpha]_D=-91.1^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , KBr): 3216, 1774, 1742

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in DMSO-d₆): 0.87 (3H, t, $J=7.51\text{Hz}$), 1.32~1.39 (1H, m), 1.73~1.79 (1H, m), 1.89 (1H, dd, $J=12.82$, 9.89Hz), 1.96 (1H, dd, $J=13.19$, 6.60, 5.86Hz), 2.33 (1H, d, $J=10.26\text{Hz}$), 2.67~2.71 (1H, m), 3.11 (1H, d, $J=10.26\text{Hz}$), 3.24 (1H, d, $J=13.55\text{Hz}$), 4.01 (1H, d, $J=13.55\text{Hz}$), 7.22 (1H, br s), 7.29 (5H, s), 8.25 (1H, br s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in DMSO-d₆): 9.66 (q), 24.53 (t), 42.03 (t), 56.38 (t), 62.85 (t), 64.00 (d), 64.85 (s), 126.58 (d), 128.01 (d), 128.16 (d), 139.05 (s), 156.11 (s), 177.81 (s)

マススペクトル(EI-MS) m/z (%): 273 (M^+)

元素分析: C₁₃H₁₉N₃O₂

計算値; C: 65.91, H: 7.01, N: 15.37

実測値; C: 65.94, H: 7.00, N: 15.36

【0216】実施例22

①実施例21の②で得られた(2R, 4R)-1-te

tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ビニルピロリジン(化合物81) 6.8gを用いる以外は実施例1の②と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体(2R, 4R)-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-ビニルピロリジン(化合物87) 3.7gを得た。

【0217】化合物87

比旋光度($c=1.19$, MeOH): $[\alpha]_D=-90.4^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , 11q): 3388, 1605

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 203 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 1.75 (1H, br s) 1.87~1.94 (2H, m), 2.16 (1H, dd, $J=10.26$, 4.39 Hz), 3.17~3.23 (1H, m), 3.21 (1H, d, $J=12.82$ Hz), 3.28 (1H, dd, $J=10.26$, 6.23 Hz), 4.01 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 4.44 (1H, m), 5.16 (1H, dd, $J=9.90$, 1.84 Hz), 5.25 (1H, dd, $J=17.04$, 1.47 Hz), 5.73 (1H, ddd, $J=17.04$, 10.26, 8.24 Hz), 7.27 (5H, s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 42.06 (t), 57.64 (t), 62.04 (t), 66.22 (d), 69.78 (d), 117.21 (t), 126.85 (d), 128.18 (d), 128.85 (d), 139.05 (s), 139.95 (d)

【0218】②実施例22の①で得られた(2R, 4R)-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-ビニルピロリジン(化合物87) 1.18gを用いる以外は実施例3と同様の操作により、下記の理化学的性質を有する淡黄色液体の(2R)-1-ベンジル-4-オキソ-2-ビニルピロリジン(化合物88) 0.88gを得た。

【0219】化合物88

比旋光度($c=0.59$, MeOH): $[\alpha]_D=-160.2^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , 11q): 1762, 1605

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 201 (M^+)

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 2.32 (1H, dd, $J=17.96$, 10.26 Hz) 2.52 (1H, dd, $J=18.32$, 6.23 Hz), 2.63 (1H, d, $J=16.86$ Hz), 3.22 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 3.27 (1H, d, $J=17.22$ Hz), 50

3.33~3.37 (1H, m)

4.17 (1H, d, $J=13.56$ Hz), 5.29 (1H, dd, $J=10.26$, 1.46 Hz), 5.37 (1H, dd, $J=17.22$, 1.46 Hz), 5.86 (1H, ddd, $J=17.22$, 10.26, 8.98 Hz), 7.29 (5H, s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 44.73 (s), 57.49 (t), 60.89 (t), 65.56 (d), 118.88 (t), 127.26 (d), 128.41 (d), 128.67 (d), 137.88 (s), 138.35 (d), 212.51 (s)

【0220】③実施例22の②で得られた(2R)-1-ベンジル-4-オキソ-2-ビニルピロリジン(化合物88) 2.00gを用いる以外は実施例1の③と同様の操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5R)-1-ベンジル-5-ビニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物89) 1.75gおよび(3S, 5R)-1-ベンジル-5-ビニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物90) 0.35gを得た。

【0221】化合物89

融点: 247~248°C

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{\max} cm^{-1} , KBr): 3228, 1774, 1744, 1724

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 1.76 (1H, dd, $J=13.19$, 9.16 Hz), 2.36 (1H, dd, $J=13.19$, 7.33 Hz), 2.50 (1H, d, $J=9.89$ Hz), 2.83 (1H, d, $J=9.89$ Hz), 3.03~3.07 (1H, m), 3.14 and 3.93 (each 1H, each d, $J=13.56$ Hz), 5.20 (1H, dd, $J=10.26$, 1.83 Hz), 5.31 (1H, dd, $J=17.22$, 1.47 Hz), 5.78 (1H, ddd, $J=17.22$, 10.26, 8.16 Hz), 7.24 (1H, br s), 7.30 (5H, s), 8.34 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl_3): 42.69 (t), 56.19 (t), 62.23 (t), 65.21 (s), 67.05 (d), 117.97 (t), 139.18 (d), 126.73 (d), 128.03 (d), 128.35 (d), 138.38 (s), 156.17 (s), 177.64 (s)

マスペクトル(EI-MS) m/z (%): 271 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$

計算値; C: 66.40, H: 6.32, N: 15.4

9

実測値; C: 66.53, H: 6.62, N: 15.73

【0222】化合物90

融点: 208~209°C

赤外線吸収スペクトル (IR, ν max cm^{-1} , KBr): 3240, 1772, 1744, 1724

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3): 1.97 (1H, dd, $J=13.19$, 6.23 Hz), 2.02 (1H, dd, $J=12.8$ 10 3, 9.90 Hz), 2.32 (1H, d, $J=10.26$ Hz), 3.12 (1H, d, $J=10.25$ Hz), 3.21 (1H, d, $J=13.56$ Hz), 3.20~3.39 (1H, m), 3.90 (1H, d, $J=13.56$ Hz), 5.21 (1H, d, $J=9.89$, 1.83 Hz), 5.29 (1H, dd, $J=17.22$, 1.46 Hz), 5.76 (1H, dd, $J=17.22$, 9.89, 8.52 Hz), 7.23 (1H, br s), 8.24 (1H, br s), 7.29 (5H, s)

【0223】実施例23

実施例13の③で得られた(3R, 5S)-1-ベンジル-5-エトキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物44) 2.4g、水素化ナトリウム(60%オイル懸濁液) 0.35gおよびジメチルホルムアミド20mlの混合液を60°Cにて30分間攪拌後、反応液を室温に戻し、ブロムエチル1.2gを加え、酢酸エチルにて抽出した。

【0224】次に、酢酸エチル層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン:酢酸エチル(2:1)]にて精製した。得られた溶出液の初めの部分および溶出液の後の部分よりより下記の理化学的性質を有する無色粘性液体(3R, 5S)-1', 3'-ジエチル-1-ベンジル-5-エトキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物91) 0.18gおよび無色粘性液体(3R, 5S)-3'-エチル-1-ベンジル-5-エトキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物92) 1.52gを得た。

【0225】化合物91

赤外線吸収スペクトル (IR, ν max cm^{-1} , liquid): 3460, 1770, 1716, 1684

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3): 1.16 (6H, t), 1.26 (3H, t), 2.02~4.00 (11H, m), 4.20 (2H, q), 7.30 (5H, s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%): 373 (M^+)

高分解能マスペクトル (HR-MS) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$

計算値; 373.2001

実測値; 373.1988

【0226】化合物92

赤外線吸収スペクトル (IR, ν max cm^{-1} , liquid): 3300, 1780, 1718

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3): 1.15 (3H, t), 1.28 (3H, t), 2.0~2.26 and 2.63~2.79 (each 1H, m), 3.00 (2H, br s), 3.36~3.92 (5H, m) 4.12 (2H, q), 6.53 (1H, s), 7.29 (5H, s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%): 345 (M^+)

高分解能マスペクトル (HR-MS) m/z : $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$

計算値; 345.1688

実測値; 345.1682

20 【0227】実施例24

実施例13の③で得られた(3R, 5S)-1-ベンジル-5-エトキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物44) 2.4gを用いる以外は実施例22と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-1-ベンジル-5-エトキシカルボニル-3'-オキシラニルメチルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物93) 1.8gを得た。

30 【0228】化合物93

赤外線吸収スペクトル (IR, ν max cm^{-1} , liquid): 3300, 1784, 1720

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3): 1.24 (3H, t), 2.13~3.30 (5H, m), 3.00 (2H, s), 3.49~3.79 (5H, m), 4.12 (2H, q), 6.60 (1H, br s), 7.28 (5H, s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%): 373 (M^+)

40 高分解能マスペクトル (HR-MS) m/z : $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$

計算値; 373.1637

実測値; 373.1650

【0229】実施例25

実施例19の⑥で得られた(3R, 5S)-1-ベンジル-5-メトキシメトキシメチルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物74) 0.5gを用いる以外は実施例23と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する

50 (3R, 5S)-1-ベンジル-3'-エチル-5-メ

63

トキシメトキシメチルスピロ [ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン] - 2', 4'-ジオン (化合物94) 0.12g および (3R, 5S) - 1-ベンジル-1', 3'-ジエチル-5-メトキシメトキシメチルスピロ [ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン] - 2', 4'-ジオン (化合物95) 0.35gを得た。

【0230】化合物94

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , liquid): 3300, 1778, 1714

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3): 1.19 (3H, t), 1.74~2.10 (2H, m), 2.46~2.83 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.46~3.70 (5H, m), 3.53 and 4.03 (2H, each d, $J=13.0\text{Hz}$) 4.69 (2H, s), 6.48 (1H, br s), 7.32 (5H, s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%): 347 (M^+)

高分解能マスペクトル (HR-MS) m/z : $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$

計算値; 347.1845

実測値; 347.1838

【0231】化合物95

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , liquid): 1768, 1712

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3): 1.18 (6H, t), 2.00~2.59 (4H, m), 2.63~3.17 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.29~3.89 (5H, m), 3.69 and 4.10 (each 1H, each d, $J=13.0\text{Hz}$) 4.66 (2H, s), 7.31 (5H, s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%): 375 (M^+)

高分解能マスペクトル (HR-MS) m/z : $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$

計算値; 375.2158

実測値; 375.2144

【0232】実施例26

実施例18の④で得られた (3R, 5S) - 1-ベンジル-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルスピロ [ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン] - 2', 4'-ジオン (化合物67) 2.49g のテトロヒドロフラン30ml 溶液、1M テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトロヒドロフラン溶液を9.6ml 加え、室温にて1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [アセトン:メタノール (10:1)] にて精製して、無色固体1.75gを得た。メタノール-イソプロピルエーテルより再結晶することにより、下記の理化学的性質を有する (3R, 50

64

5S) - 1-ベンジル-5-ヒドロキシメチルスピロ [ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン] - 2', 4'-ジオン (化合物96) を無色針状晶として得た。

【0233】化合物96

融点: 219~221°C

比旋光度 ($c=1.02$, 2N-HCl): $[\alpha]_D = -50.4^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , KBr): 3332, 3190, 1774, 1736, 1720

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in $\text{DMSO}-d_6$): 1.81 (1H, dd, $J=13.56$, 6.96Hz), 2.33 (1H, dd, $J=13.55$, 8.80Hz), 2.53 (1H, d, $J=9.52\text{Hz}$), 2.79 (1H, d, $J=9.52\text{Hz}$), 2.76~2.82 (1H, m), 3.32 (1H, d, $J=13.55\text{Hz}$), 3.48~3.52 (2H, m), 4.10 (1H, d, $J=13.55\text{Hz}$), 4.35~4.38 (1H, br m, D_2O exchange), 7.21 (1H, br s), 7.33 (5H, s), 8.19 (1H, br s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl_3): 40.08 (t), 57.33 (t), 62.48 (t), 63.07 (t), 64.23 (d), 65.61 (s), 126.64 (d), 127.94 (d), 128.37 (d), 138.80 (s), 156.08 (s), 177.01 (s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%): 275 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$

計算値; C: 61.08, H: 6.22, N: 15.26

実測値; C: 61.01, H: 6.15, N: 15.36

【0234】実施例27

実施例18の④で得られた (3S, 5S) - 1-ベンジル-5-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルスピロ [ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン] - 2', 4'-ジオン (化合物68) 1.0g を用いる以外は実施例26と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する (3S, 5S) - 1-ベンジル-5-ヒドロキシメチルスピロ [ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン] - 2', 4'-ジオン (化合物97) 0.65gを得た。

【0235】化合物97

融点: 214~215°C

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm^{-1} , KBr): 3276, 2950, 2800, 1738

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in $\text{DMSO}-d_6$): 1.90~2.10 (2H, m),

2.42 (1H, d, $J=9.52$ Hz), 2.90~3.02 (1H, m), 3.12 (1H, d, $J=9.52$ Hz), 3.42 (1H, d, $J=13.92$ Hz), 3.52~3.60 (2H, m), 4.09 (1H, d, $J=13.92$ Hz), 4.50 (1H, br s, D₂O exchange), 7.22 (1H, br s), 7.31 (5H, s), 8.30 (1H, br s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃): 40.28 (t), 57.42 (t), 62.82 (t), 64.32 (d), 65.33 (s), 126.60 (d), 127.99 (d), 128.20 (d), 139.16 (s), 156.12 (s), 177.60 (s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%): 275 (M⁺)

元素分析: C₁₄H₁₇N₃O₃

計算値; C: 61.08, H: 6.22, N: 15.26

実測値; C: 61.00, H: 6.16, N: 15.40

【0236】実施例28

実施例7の①で得られた(3R, 5S)-1-ベンジル-5-メトキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物25) 1.5gに6N塩酸水溶液20mlを加え、ボンベンロール容器にて130°Cで24時間加熱した。

【0237】次に、溶媒を留去後、水10mlを加え、2N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、この溶液をアンパーライトXAD-4カラムクロマトグラフィー[水で溶出後、メタノールで溶出]にて精製し、メタノール溶出液を留去することにより無色結晶0.69gを得た。

【0238】この無色結晶を含水エタノールにて再結晶することにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-3-アミノ-1-ベンジルピロリジン-3, 5-ジカルボン酸・1水和物(化合物98)を得た。

【0239】化合物98

融点: 182~185°C (分解)

比旋光度 ($c=0.73$, 2N-HCl): $[\alpha]_D = -68.5^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm⁻¹, KBr): 3436, 2200~2100, 1634, 1400, 1385

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in D₂O): 2.29 (1H, dd, $J=14.29, 9.52$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J=14.56, 8.42$ Hz), 3.68 and 3.76 (each 1H, d, $J=12.82$ Hz), 4.15 (1H, d, $J=9.52, 8.42$ Hz), 4.26 and 4.50 (each 1H, d, $J=12.82$ Hz)

z), 7.48 (5H, s)

元素分析: C₁₃H₁₆N₂O₄·H₂O

計算値; C: 55.31, H: 6.43, N: 9.92

実測値; C: 55.16, H: 6.42, N: 9.79

【0240】実施例29

実施例7の①で得られた(3S, 5S)-1-ベンジル-5-メトキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物26) 1.00gを用いる以外は実施例28と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3S, 5S)-3-アミノ-1-ベンジルピロリジン-3, 5-ジカルボン酸・1水和物(化合物99) 0.45gを得た。

【0241】化合物99

融点: 220~223°C (分解)

比旋光度 ($c=0.64$, 2N-HCl): $[\alpha]_D = -45.8^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{\max} cm⁻¹, KBr): 3440, 2200~2950, 1636, 1395

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in D₂O): 2.56 (1H, dd, $J=14.29, 9.52$ Hz), 2.65 (1H, dd, $J=14.29, 9.16$ Hz), 3.33 and 3.84 (each 1H, each d, $J=12.09$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J=9.52, 9.16$ Hz), 4.25 and 4.58 (each 1H, each d, $J=12.82$ Hz), 7.50 (5H, s)

元素分析: C₁₃H₁₆N₂O₄·H₂O

計算値; C: 55.31, H: 6.43, N: 9.92

実測値; C: 55.12, H: 6.28, N: 9.87

【0242】実施例30

実施例26で得られた(3R, 5S)-1-ベンジル-5-ヒドロキシメチルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物96) 1.2gに6N塩酸水溶液20mlを加え、ボンベンロール容器にて130°Cで24時間加熱した。

【0243】次に、溶媒を留去後水10mlを加え、2N水酸化ナトリウム水溶液でpH=4~5とし、この溶液をアンパーライトXAD-4カラムクロマトグラフィー[水で溶出後、メタノールで溶出]にて精製し、メタノール溶出液を留去することにより無色結晶0.54gを得た。

【0244】得られた無色結晶を含水エタノールにて再結晶することにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-3-アミノ-1-ベンジル-5-ヒドロキシメチルピロリジン-3-カルボン酸・塩酸塩(化合物100)の無色針状晶を得た。

【0245】化合物100

融点: 211~213°C (分解)

比旋光度 ($c=0.52$, $2N-HCl$) : $[\alpha]_D = -44.6^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{max} cm^{-1} , KBr) : 3492, 3436, 3304, 1624

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in D_2O) : 2.41 (1H, dd, $J=14.29, 9.53$ Hz), 2.88 (1H, dd, $J=14.29, 8.06$ Hz), 3.75 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 3.77~3.90 (2H, m), 4.00 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 4.17~4.23 (1H, m), 4.48 (1H, d, $J=13.18$ Hz), 4.72 (1H, d, $J=13.18$ Hz), 7.56 (5H, s)

元素分析: $C_{13}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$

計算値; C: 54.45, H: 6.67, N: 9.76

実測値; C: 54.38, H: 6.52, N: 9.65

【0246】実施例31

実施例20の③で得られた(3R, 5R)-1-ベンジル-5-メチルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物78) 1.00gを用いる以外は実施例30と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5R)-3-アミノ-1-ベンジル-5-メチルピロリジン-3-カルボン酸・塩酸塩・1水和物(化合物101) 0.46gを得た。

【0247】化合物101

融点: $182 \sim 183^\circ C$ (分解)

比旋光度 ($c=0.84$, $2N-HCl$) : $[\alpha]_D = -64.9^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{max} cm^{-1} , KBr) : 3422, 2988, 1594, 1388

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in D_2O) : 1.53 (3H, d, $J=6.23$ Hz), 2.16 (1H, dd, $J=14.29, 12.09$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J=14.29, 6.96$ Hz), 3.64 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 3.95 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 4.04~4.08 (1H, m), 4.32 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 7.54 (5H, s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in D_2O) : 17.08 (q), 44.78 (t), 59.67 (t)

61.77 (t), 63.21 (s), 66.93 (d)

132.03 (d), 132.19 (d), 132.96 (d), 133.28 (s), 175.73 (s)

元素分析: $C_{13}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

計算値; C: 54.07, H: 7.33, N: 9.70

実測値; C: 53.85, H: 7.18, N: 9.69

【0248】実施例32

実施例20の③で得られた(3S, 5R)-1-ベンジル-5-メチルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物79) 1.00gを用いる以外は実施例30と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3S, 5R)-3-アミノ-1-ベンジル-5-メチルピロリジン-3-カルボン酸・塩酸塩(化合物102) 0.46gを得た。

【0249】化合物102

融点: $195 \sim 197^\circ C$ (分解)

比旋光度 ($c=0.25$, $2N-HCl$) : $[\alpha]_D = -41.9^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{max} cm^{-1} , KBr) : 3364, 1642, 1400

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in D_2O) : 1.62 (3H, d, $J=6.23$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J=15.02, 11.73$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J=15.02, 6.96$ Hz), 3.61 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 4.01~4.03 (1H, m), 4.03 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 4.34 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 7.55 (5H, s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in D_2O) : 16.65 (q), 43.63 (t), 58.50 (t), 61.37 (t), 62.40 (s), 65.33 (d), 131.10 (d), 132.18 (d), 133.12 (d), 133.60 (s), 174.09 (s)

元素分析: $C_{13}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$

計算値; C: 57.67, H: 7.07, N: 10.35

実測値; C: 57.50, H: 6.92, N: 10.27

【0250】実施例33

実施例21の⑥で得られた(3R, 5R)-1-ベンジル-5-エチルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物85) 0.50gを用いる以外は実施例30と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する吸湿性の結晶(3R, 5R)-3-アミノ-1-ベンジル-5-エチルピロリジン-3-カルボン酸・塩酸塩(化合物103) 0.35gを得た。

【0251】化合物103

赤外線吸収スペクトル (IR, ν_{max} cm^{-1} , KBr) : 3355, 1638, 1402

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in D_2O) : 1.12 (3H, t, $J=7.72$ Hz), 1.38~1.46 (1H, m), 1.82~1.96 (H, m), 2.15 (1H, dd, $J=14.92, 12.09$ Hz), 2.88 (1H, dd, $J=14.$

92, 6.60 Hz), 3.64 (1H, d, J=13.19 Hz), 3.94 (1H, d, J=13.19 Hz), 4.01~4.05 (1H, m), 4.35 (1H, d, J=13.19 Hz), 7.55 (5H, s)

【0252】実施例34

実施例28で得られた(3R, 5S)-3-アミノ-1-ベンジルピロリジン-3, 5-ジカルボン酸・1水和物(化合物98) 1.00g, 10%パラジウム-カーボン(Pd-C) 0.3g, 5%塩酸水溶液20mlの10
混合液を2気圧にて、5時間接触還元した。

【0253】次に、反応液をろ過後、減圧留置することにより無色結晶0.55gを得た。これを含水エタノールにて再結晶することにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-3-アミノピロリジン-3, 5-ジカルボン酸・塩酸塩(化合物104)を得た。

【0254】化合物104

融点: 300°C以上

比旋光度(c=0.62, 2N-HCl): $[\alpha]_D = -25.3^\circ$

元素分析: $C_6H_{10}N_2O_4 \cdot HCl$

計算値; C: 34.21, H: 5.26, N: 13.29

実測値; C: 34.01, H: 5.13, N: 13.10

【0255】実施例35

実施例29で得られた(3S, 5S)-3-アミノ-1-ベンジルピロリジン-3, 5-ジカルボン酸・1水和物(化合物99) 0.5gを用いる以外は実施例34と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3S, 5S)-3-アミノピロリジン-3, 5-ジカルボン酸・塩酸塩(化合物105) 0.23gを得た。40

【0256】化合物105

融点: 273~275°C (分解)

比旋光度(c=0.55, 2N-HCl): $[\alpha]_D = -14.5^\circ$

元素分析: $C_6H_{10}N_2O_4 \cdot HCl$

計算値; C: 34.21, H: 5.26, N: 13.29

実測値; C: 34.01, H: 4.99, N: 13.20

【0257】実施例36

実施例31で得られた(3R, 5R)-3-アミノ-1-ベンジル-5-メチルピロリジン-3-カルボン酸・塩酸塩・1水和物(化合物101) 1.00gを用いる以外は実施例34と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5R)-3-アミノ-5-メチルピロリジン-3-カルボン酸・塩酸塩(化合物106) 0.56gを得た。

【0258】化合物106

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{max} cm^{-1} , KBr): 3452, 2150~3000, 1640, 1398

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in D_2O): 1.49 (3H, d, J=6.59 Hz), 2.05 (1H, dd, J=13.56, 11.72 Hz), 2.77 (1H, dd, J=13.56, 6.60 Hz), 3.65 (1H, d, J=12.82 Hz), 3.90 (1H, d, J=12.82 Hz), 4.09~4.15 (1H, m)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in D_2O): 18.82 (q), 44.18 (t), 53.94 (t), 59.34 (d), 62.24 (s), 176.48 (s)

【0259】実施例37

実施例33で得られた(3R, 5R)-3-アミノ-1-ベンジル-5-エチルピロリジン-3-カルボン酸・塩酸塩(化合物103) 1.00gを用いる以外は実施例34と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5R)-3-アミノ-5-エチルピロリジン-3-カルボン酸・塩酸塩(化合物107) 0.57gを得た。

【0260】化合物107

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{max} cm^{-1} , KBr): 3680, 3464, 2150~2980, 1648, 1398

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in D_2O): 1.03 (3H, t), 1.31~1.42 (1H, m), 1.78~1.88 (1H, m), 2.06 (1H, dd, J=13.92, 11.72 Hz), 2.78 (1H, dd, J=13.56, 6.60 Hz), 3.63 (1H, d, J=13.19 Hz), 3.90 (1H, d, J=13.19 Hz), 3.91~3.97 (1H, m)

【0261】実施例38

実施例27で得られた(3S, 5S)-1-ベンジル-5-ヒドロキシメチルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物97) 1.20gを用いる以外は実施例30と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3S, 5S)-3-アミノ-1-ベンジル-5-ヒドロキシメチルピロリジン-3-カルボン酸・塩酸塩(化合物108) 0.45gを得た。

【0262】化合物108

融点: 257~259°C (分解)

比旋光度(c=0.52, 2N-HCl): $[\alpha]_D = -25.8^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{max} cm^{-1} , KBr): 3492, 3436, 3296, 3176, 350

0.36 (N^+H_3 , OH), 1.626 (COO^-)
 プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in D_2O): 2.54 (1H, dd, $J=11.00$, 7.33 Hz), 2.91 (1H, dd, $J=11.00$, 8.06 Hz), 3.64 (1H, d, $J=13.56$ Hz), 3.87 (1H, d, $J=13.56$ Hz), 3.90~4.02 (2H, m), 3.98~4.09 (1H, m), 4.41 (1H, d, $J=13.19$ Hz), 7.53 (5H, s)

元素分析: $C_{13}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$

計算値; C: 54.45, H: 6.67, N: 9.76

実測値; C: 54.28, H: 6.49, N: 9.58

【0263】実施例39

実施例14の④で得られた(3R, 5S)-1-ベンジル-5-イソプロポキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物49) 2.4g、水素化ナトリウム(60%オイル懸濁液) 0.6gおよびジメチルホルムアミド 20 mlの混合液を60°Cにて30分間攪拌後、反応液を室温に戻し、プロム酢酸エチル 2.5gを加え6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

【0264】次に、酢酸エチル層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン:酢酸エチル(2:1)]にて精製することより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-1-ベンジル-1', 3'-ジ(エトキシカルボニルメチル)-5-イソプロポキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物109) 1.3gを得た。

【0265】化合物109

比旋光度($c=1.23$, MeOH): $[\alpha]_D=-57.9^\circ$

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in $CDCl_3$): 1.25 (6H, t), 1.27 (6H, t), 2.23~3.97 (7H, m), 4.10 (4H, q), 4.26 and 4.51 (4H, br s), 4.83~5.23 (1H, m), 7.33 (5H, s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%): 503 (M^+)

高分解能マスペクトル (HR-MS) m/z : $C_{25}H_{33}N_3O_8$

計算値; 503.2267

実測値; 503.2260

【0266】実施例40

実施例14の④で得られた(3R, 5S)-1-ベンジル-5-イソプロポキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物49) 2.4gを用いる以外は実施例39と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有す

る(3R, 5S)-1-ベンジル-1', 3'-エトキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物110) 2.6gを得た。

【0267】化合物110

比旋光度($c=1.03$, MeOH): $[\alpha]_D=-42.3^\circ$

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in $CDCl_3$): 1.26 (6H, t), 1.30 (6H, t), 1.73~3.76 (19H, m), 4.15 and 4.19 (4H, each q), 4.92~5.33 (1H, m), 7.32 (5H, s)

マスペクトル (EI-MS) m/z (%): 559 (M^+)

高分解能マスペクトル (HR-MS) m/z : $C_{29}H_{41}N_3O_8$

計算値; 559.2893

実測値; 559.2879

【0268】実施例41

実施例14の④で得られた(3R, 5S)-1-ベンジル-5-イソプロポキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物49) 1.00g、10%パラジウム-カーボン 0.2g、イソプロピルアルコール 20mlおよび5%酢酸水溶液 10mlの混合液を2気圧にて5時間接触還元した。

【0269】次に、反応液を濾過の後、減圧留去した。残渣に2N塩酸水溶液 10mlを加え減圧乾固した。この操作を3回繰り返すことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-5-イソプロピルオキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン塩酸塩(化合物111)の白色結晶 0.73gを得た。

【0270】化合物111

融点: 198~200°C

比旋光度($c=1.08$, H_2O): $[\alpha]_D=+8.5^\circ$

赤外線吸収スペクトル (IR, ν max cm^{-1} , KBr): 3512, 3316, 3264, 2200~3000, 1784, 1742

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in D_2O): 1.30 and 1.31 (each 3H, each d, $J=6.23$ Hz), 2.55 (1H, d, $J=14.28$, 9.90 Hz), 2.91 (1H, dd, $J=9.90$, 8.06 Hz), 2.97 (1H, dd, $J=14.28$, 8.06 Hz), 3.80 (1H, dd, $J=12.83$, 4.76 Hz), 3.70 and 3.85 (each 1H, each d, $J=13.19$ Hz), 5.15 (1H, m)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in D_2

O) : 23.35 (q), 39.25 (t), 53.35 (t), 61.72 (d), 68.39 (s), 75.68 (d) 160.56 (s), 170.27 (s), 179.67 (s)

元素分析: $C_{10}H_{15}N_3O_4 \cdot HCl$

計算値; C: 43.25, H: 5.80, N: 15.13

実測値; C: 43.10, H: 5.71, N: 15.20

【0271】実施例42

実施例14の④で得られた(3S, 5S)-1-ベンジル-5-イソプロピルオキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物50) 1.00gを用いる以外は実施例40と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3S, 5S)-5-イソプロピルオキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン塩酸塩(化合物112)の吸湿性白色結晶0.63gを得た。

【0272】化合物112

比旋光度($c=1.00$, H_2O): $[\alpha]_D^{25} = +11.6^\circ$

赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{max} cm^{-1} , KBr): 3400, 2300~2700, 1782, 1738

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in D_2O): 1.30 and 1.31 (each 3H, each d, $J=6.23$ Hz), 2.74 (1H, d, $J=14.65$, 8.79 Hz), 2.85 (1H, dd, $J=14.65$, 7.33 Hz), 2.89 (1H, dd, $J=8.79$, 7.33 Hz), 3.67 and 3.90 (each 1H, each d, $J=13.19$ Hz), 5.15 (1H, m)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in D_2O): 23.37 (q), 39.90 (t), 54.48 (t), 62.04 (d), 68.66 (s), 75.76 (d) 160.64 (s), 170.17 (s), 179.21 (s)

元素分析: $C_{10}H_{15}N_3O_4 \cdot HCl$

計算値; C: 43.25, H: 5.80, N: 15.13

実測値; C: 43.19, H: 5.69, N: 15.00

【0273】実施例43

実施例14の④で得られた(3R, 5S)-1-ベンジル-5-イソプロピルオキシカルボニルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物49) 1.7gに2N水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、室温にて4時間撹拌した。

【0274】次に、反応液に氷冷下、2N塩酸水溶液を

加え、pH7とした。析出した結晶を吸引濾過することにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-1-ベンジル-5-カルボキシルスピロ[ピロリジン-3, 5'-イミダゾリジン]-2', 4'-ジオン(化合物113) 1.1gを得た。

【0275】化合物113

融点: 273~275°C

比旋光度($c=0.90$, 2N-NaOH): $[\alpha]_D^{25} = -94.6^\circ$

10 赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{max} cm^{-1} , KBr): 3290, 3150, 3060, 2000~2500, 1788, 1748, 1624, 1394

元素分析: $C_{14}H_{15}N_3O_4$

計算値; C: 58.12, H: 5.23, N: 14.53

実測値; C: 58.00, H: 5.19, N: 14.42

【0276】実施例44

20 実施例30で得られた(3R, 5S)-3-アミノ-1-ベンジル-5-ヒドロキシメチルピロリジン-3-カルボン酸・塩酸塩(化合物100) 1.0gを用いる以外は実施例34と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3R, 5S)-3-アミノ-5-ヒドロキシメチルピロリジン-3-カルボン酸・塩酸塩(化合物114)の無色プリズム晶を得た。

【0277】化合物114

融点: 270~272°C

比旋光度($c=1.0$, 2N-HCl): $[\alpha]_D^{25} = -30.5^\circ$

30 赤外線吸収スペクトル(IR, ν_{max} cm^{-1} , KBr): 3368, 3080, 1638, 1402

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in D_2O): 2.26 (1H, dd, $J=13.92$, 9.52 Hz), 2.72 (1H, dd, $J=13.92$, 7.69 Hz), 3.65 (1H, d, $J=12.83$ Hz), 3.80 (1H, dd, $J=12.83$, 4.76 Hz), 3.93 (1H, d, $J=12.83$ Hz), 3.98 (1H, dd, $J=12.83$, 3.30 Hz), 4.20~4.26 (1H, m)

40 ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in D_2O): 38.68 (t), 54.26 (t), 61.94 (t), 63.75 (d), 65.36 (s), 175.77 (s)

元素分析: $C_8H_{12}N_2O_3 \cdot HCl$

計算値; C: 36.64, H: 6.66, N: 14.24

実測値; C: 36.49, H: 6.52, N: 14.01

【0278】実施例45

50 実施例38で得られた(3S, 5S)-3-アミノ-1

75

ーベンジル-5-ヒドロキシメチルピロリジン-3-カルボン酸・塩酸塩(化合物108) 0.6gを用いる以外は実施例43と同様な操作を行うことにより、下記の理化学的性質を有する(3S, 5S)-3-アミノ-5-ヒドロキシメチルピロリジン-3-カルボン酸・塩酸塩(化合物115) 0.38gを得た。

【0279】化合物115

融点: 258~260°C (分解)

①コーンスターチ	44g
②結晶セルロース	40g
③カルボキシメチルセルロースカルシウム	5g
④軽質無水ケイ酸	0.5g
⑤ステアリン酸マグネシウム	0.5g
⑥実施例1の③で得た化合物3	10g

* 【0280】実施例46

計	100g
---	------

【0281】上記の処方に従って①~⑥を均一に混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。この錠剤一錠には、実施例1の③で得た化合物3が※

①結晶セルロース	84.5g
②ステアリン酸マグネシウム	0.5g
③カルボキシメチルセルロースカルシウム	5g
④実施例13の③で得た化合物44	10g

計 100g

【0283】上記の処方に従って①、④および②の一部を均一に混合し、圧縮成型した後、粉碎し、③および②の残量を加えて混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

★

【0285】実施例48

①結晶セルロース	79.5g
②10%ヒドロキシプロピルセルロースエタノール溶液	50g
③カルボキシメチルセルロースカルシウム	5g
④ステアリン酸マグネシウム	0.5g
⑤実施例18の④で得た化合物67	10g

計 145g

【0286】上記の処方に従って①、②および⑤を均一に混合し、常法によりねつ和し、押し出し造粒機により造粒し、乾燥・解砕した後、③および④を混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

☆

【0288】実施例49

①コーンスターチ	84g
②ステアリン酸マグネシウム	0.5g
③カルボキシメチルセルロースカルシウム	5g
④軽質無水ケイ酸	0.5g
⑤実施例18の④で得た化合物68	10g

計 100g

【0289】上記の処方に従って①~⑤を均一に混合し、圧縮成型機にて圧縮成型後、破砕機により粉碎し、篩別して顆粒剤を得た。

【0290】この顆粒剤1gには、実施例18の④で得

①結晶セルロース	86.5g
②10%ヒドロキシプロピルセルロースエタノール溶液	35g
③実施例19の⑥で得た化合物75	10g

76

*比旋光度(c=0.56, 2N-HCl): $[\alpha]_D = -22.3^\circ$

元素分析: $C_6H_{12}N_2O_3 \cdot HCl$

計算値; C: 36.64, H: 6.66, N: 14.24

実測値; C: 36.42, H: 6.44, N: 14.11

【0280】実施例46

44g
40g
5g
0.5g
0.5g
10g

計 100g

※20mg含有されており、成人1日3~10錠を数回にわけて服用する。

【0282】実施例47

84.5g
0.5g
5g
10g

計 100g

★【0284】この錠剤一錠には、実施例4の③で得た化合物44が20mg含有されており、成人1日3~10錠を数回にわけて服用する。

★

【0285】実施例48

79.5g
50g
5g
0.5g
10g

計 145g

☆【0287】この錠剤一錠には、実施例18の④で得られた化合物67が20mg含有されており、成人1日3~10錠を数回にわけて服用する。

☆

【0288】実施例49

84g
0.5g
5g
0.5g
10g

計 100g

た化合物68が100mgが含有されており、成人1日0.6~2gを数回にわけて服用する。

【0291】実施例50

計 131.5g

【0292】上記の処方に従って①～③を均一に混合し、ねつ和した。押し出し造粒機により造粒後、乾燥し、篩別して顆粒剤を得た。

*た化合物75が100mg含有されており、成人1日0.6～2gを数回にわけて服用する。

【0294】実施例50

【0293】この顆粒剤1gには、実施例19の⑥で得*

①コーンスターチ	89.5g
②軽質無水ケイ酸	0.5g
③実施例23で得た化合物92	10g

計 100g

【0295】上記の処方に従って①～③を均一に混合し、200mgを2号カプセルに充填した。

10※3で得た化合物92が20mg含有されており、成人1日3～10カプセルを数回にわけて服用する。

【0296】このカプセル剤1カプセルには、実施例2※

【0297】実施例51

①注射用蒸留水	適量
②ブドウ糖	200mg
③実施例26で得た化合物97	10mg

全量 15ml

【0298】注射用蒸留水に②および③を溶解させた後、5mlのアンプルに注入し、121℃で15分間加

圧滅菌を行って注射剤を得た。